

10/530482 #2
PCT/JPO3/12985
Rec PCT/PTO 06 APR 2005
06.11.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

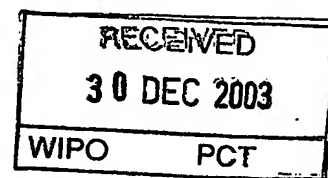
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 1 0 月 9 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 2 9 6 4 6 8
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 2 - 2 9 6 4 6 8]

出 願 人 日 産 化 学 工 業 株 式 会 社
Applicant(s):

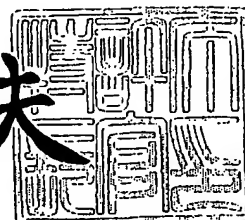


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 2 月 1 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 1 0 2 4 4 1

【書類名】 特許願

【整理番号】 4435000

【提出日】 平成14年10月 9日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D231/02

【発明者】

 【住所又は居所】 千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社
 物質科学研究所内

 【氏名】 宮地 克明

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡 1 4 7 0 日産化学工業
 株式会社 生物科学研究所内

 【氏名】 石綿 紀久

【特許出願人】

 【識別番号】 000003986

 【氏名又は名称】 日産化学工業株式会社

 【代表者】 藤本 修一郎

 【電話番号】 047-465-1120

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 005212

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

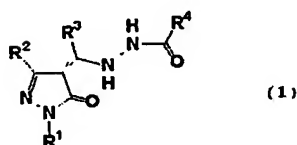
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピラズロン化合物及びトロネボエチンレセプター活性化剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

【化1】



[式中、 R^1 は、 C_{6-18} アリール基又はピリジル基（該 C_{6-18} アリール基及びピリジル基は、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基（該水酸基及びアミノ基は、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換されていてもよい。）で置換されている。）を意味し、 R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基又は C_{6-18} アリール基を意味し、 R^3 は、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基、 C_{6-18} アリール基又はピリジル基を意味し、 R^4 は C_{6-18} アリール基又はピリジル基（該 C_{6-18} アリール基及びピリジル基は、水酸基、ニトロ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $X(CYZ)_nCO_2H$ （式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^5 （ R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。）を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。）又は NR^6R^7 （式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。）で任意に置換されていてもよい。）を意味する。但し、 R^1 がオルトクロロフェニル基、パラクロロフェニル基、オルトメチルフェニル基又はパラメチルフェニル基であり且つ R^2 がメチル基である組み合わせを除く。]で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項2】 R^4 が、ニトロ基で置換された C_{6-18} アリール基である請求

項 1 記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 3】 R^4 が、水酸基で置換された C_{6-18} アリール基である請求項 1 記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

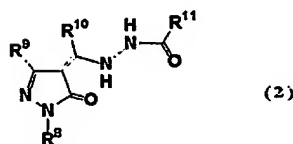
【請求項 4】 R^4 が、カルボキシル基で置換された C_{6-18} アリール基である請求項 1 記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 5】 R^4 が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^5 (R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。)) を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は 0、1、2 又は 3 を意味する。) で置換された C_{6-18} アリール基である請求項 1 記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 6】 R^4 が、 NR^6R^7 (式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。) で置換された C_{6-18} アリール基である請求項 1 記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 7】 式 (2)

【化 2】



[式中、 R^8 は、 C_{6-18} アリール基又はピリジル基 (該 C_{6-18} アリール基及びピリジル基は、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基 (該水酸基及びアミノ基は、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換

されていてもよい。) で任意に置換されていてもよい。) を意味し、 R^9 は、水素、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基又は C_{6-18} アリール基を意味し、 R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基、 C_{6-18} アリール基又はピリジル基を意味し、 R^{11} は C_{6-18} アリール基又はピリジル基 (該 C_{6-18} アリール基及びピリジル基は、水酸基、ニトロ基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^5 (R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。)) を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。) 又は NR^6R^7 (式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。) で任意に置換されていてもよい。) を意味する。] で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 8】 R^{11} が、ニトロ基で置換された C_{6-18} アリール基である請求項 7 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 9】 R^{11} が、水酸基で置換された C_{6-18} アリール基である請求項 7 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 10】 R^{11} が、カルボキシ基で置換された C_{6-18} アリール基である請求項 7 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 11】 R^{11} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^5 (R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。)) を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。) で置換された C_{6-18} アリール基である請求項 7 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 12】 R^{11} が NR^6R^7 (式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。) で置換された C_{6-18} アリール基である請求項 7 記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【請求項 13】 請求項 7、請求項 8、請求項 9、請求項 10、請求項 11

又は請求項 12 に記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬。

【請求項 14】 請求項 7、請求項 8、請求項 9、請求項 10、請求項 11 又は請求項 12 に記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はトロンボポエチンレセプターに親和性及びアゴニスト作用を有することによりトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬に関するものである。具体的には例えば造血幹細胞、巨核球前駆細胞、巨核球細胞の分化増殖を促進し、血小板増多作用を示しうる化合物あるいは血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖を促進し血管新生療法に用いたり、抗動脈硬化作用を示しうる化合物を構成成分とする医薬組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

トロンボポエチンは 332 個のアミノ酸からなるサイトカインであり、レセプターを介して造血幹細胞、巨核球前駆細胞、巨核球細胞の分化、増殖を刺激することにより血小板産生を亢進することから血液疾患の病態に対する薬剤として期待されている。また最近では、血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖を促進することが報告され、血管新生療法や抗動脈硬化、心血管イベント抑制などが期待されている。（例えば、非特許文献 1、非特許文献 2 及び非特許文献 3 参照。）

現在までにトロンボポエチンレセプターを介して血小板産生を調節する生理活性物質としては、トロンボポエチンそのもののほか、トロンボポエチンレセプターに親和性を有する低分子ペプチドが知られている。（例えば、特許文献 1、特許文献 2、特許文献 3 及び特許文献 4 参照。）

ペプチド誘導体ではない低分子化合物でトロンボポエチンレセプターを介して血小板産生を促進する化合物の探索も試みられており、トロンボポエチンレセプターに親和性のある低分子化合物の報告が数件なされている。(例えば、特許文献5～特許文献18参照。)

- 1) 北陸製薬より出願されている1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体(特許文献5、6)
- 2) 塩野義製薬より出願されている特許の国際公開公報(特許文献7、8)
- 3) スミスクライン ビーチャム (Smithkline Beecham Corp) より出願されている特許の国際公開公報(特許文献9～16)
- 4) 鳥居薬品より出願されている国内公報(特許文献17)
- 5) Roche Diagnostics GMBH より出願されている国際公開公報(特許文献18)

その他として、数件ピラゾロン化合物の報告がなされている。(例えば、特許文献19及び非特許文献4～非特許文献7参照。)

又、優れた顔料特性を有する高分子材料の中間体として、ピラゾロンの窒素原子がオルトクロロフェニル基、パラクロロフェニル基、オルトメチルフェニル基又はパラメチルフェニル基で置換されたピラゾロン化合物が報告されている。(例えば、特許文献20参照。)

【0003】

【特許文献1】

特開平10-72492号公報

【特許文献2】

国際公開第96/40750号パンフレット

【特許文献3】

国際公開第96/40189号パンフレット

【特許文献4】

国際公開第98/25965号パンフレット

【特許文献5】

特開平11-1477号公報

【特許文献 6】

特開平 11-152276 号公報

【特許文献 7】

国際公開第01/07423号パンフレット

【特許文献 8】

国際公開第01/53267号パンフレット

【特許文献 9】

国際公開第00/35446号パンフレット

【特許文献 10】

国際公開第00/66112号パンフレット

【特許文献 11】

国際公開第01/34585号パンフレット

【特許文献 12】

国際公開第01/17349号パンフレット

【特許文献 13】

国際公開第01/39773号パンフレット

【特許文献 14】

国際公開第01/21180号パンフレット

【特許文献 15】

国際公開第01/89457号パンフレット

【特許文献 16】

国際公開第02/49413号パンフレット

【特許文献 17】

特開2001-97948号公報

【特許文献 18】

国際公開第99/11262号パンフレット

【特許文献 19】

欧州特許出願公開第349489号明細書

【特許文献 20】

特開平 02-110145 号公報

【非特許文献 1】

Microvasc Res 1999 :58, p.108-113

【非特許文献 2】

Circ Res 1999:84, p.785-796

【非特許文献 3】

Blood 2001:98, p.71a

【非特許文献 4】

Huaxue Xuebao(2001), 59(9) p.1495-1501

【非特許文献 5】

Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal Organic Chemistry(2000), 30(7) p.1265-1271

【非特許文献 6】

Polyhedron(1997), 16(11) p.1825-29

【非特許文献 7】

Arzneim-Forsch(1969), 19(10) p.1721-3

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

トロンボポエチンやトロンボポエチンレセプターに親和性を有する低分子ペプチドは、消化管で容易に分解されてしまう可能性が高く、通常、経口投与は困難であり、トロンボポエチンそのものには抗トロンボポエチン抗体の出現が報告されている。

【0005】

又、ペプチド誘導体ではない低分子化合物は、経口投与が可能である可能性が高いものの、未だ実用可能な薬剤が上市されるに至ってはいない。

【0006】

そのため、優れたトロンボポエチンレセプター親和性及びアゴニスト活性を有し、トロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬となり、且つ経口投与も可能な低分子化合物が望まれていた。具体的には例えば

造血幹細胞、巨核球前駆細胞、巨核球細胞の分化増殖を促進し、血小板増多剤、あるいは他の血球系細胞増多剤となりうる低分子化合物、あるいは血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖を促進し血管新生療法に用いたり、動脈硬化を予防・治療する薬剤となりうる低分子化合物が望まれていた。

【0007】

【課題を解決するための手段】

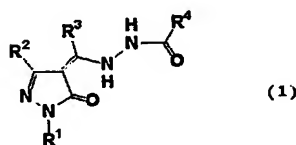
本発明者らはトロンボポエチンレセプター親和性及びアゴニスト活性を有する低分子化合物を見出すべく、鋭意検討したところ本発明化合物に、高い親和性及びアゴニスト作用を有することを見出し、これにより巨核球前駆細胞、巨核球細胞の分化増殖を促進しきわめて高い血小板増多作用があることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】

即ち、本発明は式(1)

【0009】

【化3】



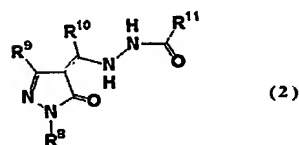
【0010】

[式中、R¹は、C₆₋₁₈アリール基又はピリジル基（該C₆₋₁₈アリール基及びピリジル基は、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基（該水酸基及びアミノ基は、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基で置換されていてもよい。）で置換されている。）を意味し、R²は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基又はC₆₋₁₈アリール基を意味し、R³は、C₁₋₆アルキル基、フッ素原子で置換されたC₁₋₃アルキル基、C₆₋₁₈アリール基又はピリジル基を意味し、R⁴はC₆₋₁₈アリール基又はピリジル基（該C₆₋₁₈アリール基及びピリジル基は、水酸基、ニトロ基、カルボキシル

基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^5 (R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。)) を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。) 又は NR^6R^7 (式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。) で任意に置換されていてもよい。) を意味する。但し、 R^1 がオルトクロロフェニル基、パラクロロフェニル基、オルトメチルフェニル基又はパラメチルフェニル基であり且つ R^2 がメチル基である組み合わせを除く。] で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物に関するものであり、又、式(2)

【0011】

【化4】



【0012】

[式中、 R^8 は C_{6-18} アリール基又はピリジル基 (該 C_{6-18} アリール基及びピリジル基は、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、水酸基又はアミノ基 (該水酸基及びアミノ基は、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換されていてもよい) で任意に置換されていてもよい。) を意味し、 R^9 は、水素、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基又は C_{6-18} アリール基を意味し、 R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル基、フッ素原子で置換された C_{1-3} アルキル基、 C_{6-18} アリール基又はピリジル基を意味し、 R^{11} は C_{6-18} アリール基又はピリジル基 (該 C_{6-18} アリール基及びピリジル基は、水酸基、ニトロ基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^5 (R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} ア

ルキルカルボニル基を意味する。)を意味し、Y及びZはそれぞれ独立に、水素原子又はC₁₋₃アルキル基を意味し、nは0、1、2又は3を意味する。)又はN R⁶R⁷(式中、R⁶及びR⁷はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルキルカルボニル基を意味する。)で任意に置換されていてもよい。)を意味する。]で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、該トロンボポエチンレセプター活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬に関するものであり、又、該トロンボポエチンレセプター活性化剤、該トロンボポエチンレセプター活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤に関するものである。

【0013】

尚、国際公開第99/11262号パンフレット(特許文献18)、国際公開第01/34585号パンフレット(特許文献11)及び国際公開第02/49413号パンフレット(特許文献16)には、血小板増多作用を有するピラズロン化合物についての記載がなされているが、本願発明のピラズロン化合物についての具体的な記載はなされておらず、又、本願発明は、国際公開第99/11262号パンフレット(特許文献18)、国際公開第01/34585号パンフレット(特許文献11)及び国際公開第02/49413号パンフレット(特許文献16)の記載からは予測できない高い活性を示した。

【0014】

【発明の実施の形態】

以下、更に詳細に本発明を説明する。

【0015】

尚、本発明中「n」はノルマルを「i」はイソを「s」はセカンダリーを「t」はターシャリーを「c」はシクロを「o」はオルトを「m」はメタを「p」はパラを意味し、「Ph」はフェニル、「Py」はピリジル、「Naphthyl」はナフチル、「Me」はメチル、「Et」はエチル、「Pr」はプロピル、「Bu」はブチルを意味する。

【0016】

まず、置換基 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^{10} 及び R^{11} の各置換基における語句について説明する。

【0017】

ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が挙げられる。

【0018】

C_{1-3} アルキル基としては、直鎖、分枝又は環状のものを含んでいてもよく、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル及び c -プロピル等が挙げられ、 C_{1-6} アルキル基としては、上記に加え、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、 c -ブチル、1-メチル- c -プロピル、2-メチル- c -プロピル、 n -ペンチル、1-メチル- n -ブチル、2-メチル- n -ブチル、3-メチル- n -ブチル、1,1-ジメチル- n -プロピル、1,2-ジメチル- n -プロピル、2,2-ジメチル- n -プロピル、1-エチル- n -プロピル、 c -ペンチル、1-メチル- c -ブチル、2-メチル- c -ブチル、3-メチル- c -ブチル、1,2-ジメチル- c -プロピル、2,3-ジメチル- c -プロピル、1-エチル- c -プロピル、2-エチル- c -プロピル、 n -ヘキシル、1-メチル- n -ペンチル、2-メチル- n -ペンチル、3-メチル- n -ペンチル、4-メチル- n -ペンチル、1,1-ジメチル- n -ブチル、1,2-ジメチル- n -ブチル、1,3-ジメチル- n -ブチル、2,2-ジメチル- n -ブチル、2,3-ジメチル- n -ブチル、3,3-ジメチル- n -ブチル、1-エチル- n -ブチル、2-エチル- n -ブチル、1,1,2-トリメチル- n -プロピル、1,2,2-トリメチル- n -プロピル、1-エチル-1-メチル- n -プロピル、1-エチル-2-メチル- n -プロピル、 c -ヘキシル、1-メチル- c -ペンチル、2-メチル- c -ペンチル、3-メチル- c -ペンチル、1-エチル- c -ブチル、2-エチル- c -ブチル、3-エチル- c -ブチル、1,2-ジメチル- c -ブチル、1,3-ジメチル- c -ブチル、2,2-ジメチル- c -ブチル、2,3-ジメチル- c -ブチル、2,4-ジメチル- c -ブチル、3,3-ジメチル- c -ブチル、1- n -プロピル- c -プロピル、2- n -プロピル- c -プロピル、1- i -プロピル- c -プロピル、2- i -プロピル- c -プロピル、1,2,2-トリメチル- c -プロピル、1,2,3-トリメチル- c -プロピル、2,2,3-トリメチル- c -プロピル、1-エチル-2-メチル- c -プロピル、2-エチル-1-メチル- c -プロピル、2-エチル-2-メチル- c -プロピル及び2-エチル-3-メチル- c -プロピル等が挙げられる。

【0019】

C₆-18 アリール基としては、フェニル基、1-インデニル基、2-インデニル基、3-インデニル基、4-インデニル基、5-インデニル基、6-インデニル基、7-インデニル基、 α -ナフチル基、 β -ナフチル基、1-テトラヒドロナフチル基、2-テトラヒドロナフチル基、5-テトラヒドロナフチル基、6-テトラヒドロナフチル基、o-ビフェニリル基、m-ビフェニリル基、p-ビフェニリル基、1-アントリル基、2-アントリル基、9-アントリル基、1-フェナントリル基、2-フェナントリル基、3-フェナントリル基、4-フェナントリル基及び9-フェナントリル基等が挙げられる。

【0020】

フッ素原子で置換されたC₁-3 アルキル基としては、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、モノフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基等が挙げられる。

【0021】

C₁-6 アルキルカルボニル基としては、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n-プロピルカルボニル、i-プロピルカルボニル、n-ブチルカルボニル、i-ブチルカルボニル、s-ブチルカルボニル、t-ブチルカルボニル、n-ペンチルカルボニル、1-メチル-n-ブチルカルボニル、2-メチル-n-ブチルカルボニル、3-メチル-n-ブチルカルボニル、1,1-ジメチル-n-プロピルカルボニル、1,2-ジメチル-n-プロピルカルボニル、2,2-ジメチル-n-プロピルカルボニル、1-エチル-n-プロピルカルボニル、n-ヘキシルカルボニル、1-メチル-n-ペンチルカルボニル、2-メチル-n-ペンチルカルボニル、3-メチル-n-ペンチルカルボニル、4-メチル-n-ペンチルカルボニル、1,1-ジメチル-n-ブチルカルボニル、1,2-ジメチル-n-ブチルカルボニル、1,3-ジメチル-n-ブチルカルボニル、2,2-ジメチル-n-ブチルカルボニル、2,3-ジメチル-n-ブチルカルボニル、3,3-ジメチル-n-ブチルカルボニル、1-エチル-n-ブチルカルボニル、2-エチル-n-ブチルカルボニル、1,1,2-トリメチル-n-プロピルカルボニル、1,2,2-トリメチル-n-プロピルカルボニル、1-エチル-1-メチル-n-プロピルカルボニル及び1-エチル-2-メチル-n-プロピルカルボニル

等が挙げられる。

【0022】

C₁ - 6 アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、i-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、i-ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、n-ペンチルオキシカルボニル、1-メチル-n-ブトキシカルボニル、2-メチル-n-ブトキシカルボニル、3-メチル-n-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチル-n-プロポキシカルボニル、1,2-ジメチル-n-プロポキシカルボニル、2,2-ジメチル-n-プロポキシカルボニル、1-エチル-n-プロポキシカルボニル、n-ヘキシルオキシカルボニル、1-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、2-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、3-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、4-メチル-n-ペンチルオキシカルボニル、1,1-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、1,2-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、1,3-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、2,2-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、2,3-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、3,3-ジメチル-n-ブトキシカルボニル、1-エチル-n-ブトキシカルボニル、2-エチル-n-ブトキシカルボニル、1,1,2-トリメチル-n-プロポキシカルボニル、1,2,2-トリメチル-n-プロポキシカルボニル、1-エチル-1-メチル-n-プロポキシカルボニル及び1-エチル-2-メチル-n-プロポキシカルボニル等が挙げられる。

【0023】

置換基 R¹ の好ましい具体例としては、下記に記載の置換基で置換されたフェニル基、ナフタレン基及びピリジル基が挙げられる。

【0024】

置換基: C₁ - 6 アルキル基、ハロゲン原子、フッ素原子で置換された C₁ - 3 アルキル基、ニトロ基、アミノ基、C₁ - 6 アルキル基で置換されたアミノ基、C₁ - 6 アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基、水酸基、C₁ - 6 アルキル基で置換された水酸基、C₁ - 6 アルキルカルボニル基で置換された水酸基及び C₁ - 6 アルキルカルボニル基。

【0025】

特に好ましい R¹ の具体例としては、3-メチルフェニル基、4-メチル-

フェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、3-tert-ブチルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、3, 4-ジトリフルオロメチルフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジヨードフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3-ニトロフェニル基及び4-ニトロフェニル基などが挙げられる。

【0026】

置換基R⁸の好ましい具体例としては、無置換又は下記に記載の置換基で置換されたフェニル基、ナフタレン基及びピリジル基が挙げられる。

【0027】

置換基: C₁-6アルキル基、ハロゲン原子、フッ素原子で置換されたC₁-3アルキル基、ニトロ基、アミノ基、C₁-6アルキル基で置換されたアミノ基、C₁-6アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基、水酸基、C₁-6アルキル基で置換された水酸基、C₁-6アルキルカルボニル基で置換された水酸基及びC₁-6アルキルカルボニル基。

【0028】

特に好ましいR⁸の具体例としては、フェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、3-tert-ブチルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、3, 4-ジトリフルオロメチルフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジヨードフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基などが挙げられる。

【0029】

置換基 R^2 及び R^9 の好ましい具体例としては、水素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、 i -プロピル基及びトリフルオロメチル基が挙げられ、特に好ましい例としてはメチル基が挙げられる。

【0030】

置換基 R^3 の好ましい具体例としては、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、 i -プロピル基及びトリフルオロメチル基が挙げられ、特に好ましい例としてはメチル基及びトリフルオロメチル基が挙げられる。

【0031】

置換基 R^{10} の好ましい具体例としては、水素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、 i -プロピル基及びトリフルオロメチル基が挙げられ、特に好ましい例としては水素、メチル基及びトリフルオロメチル基が挙げられる。

【0032】

置換基 R^4 及び R^{11} の好ましい具体例としては、下記に記載の置換基で置換されたフェニル基、ナフタレン基及びピリジル基が挙げられる。

【0033】

置換基：水酸基、アミノ基、ニトロ基、カルボキシ基、 CH_2CO_2H 、 OCH_2CO_2H 、 $NHCH_2CO_2H$ 及び $CH_2CH_2CO_2H$ 。

【0034】

置換基 R^4 及び R^{11} の特に好ましい具体例としては、下記に記載の置換基で置換されたフェニル基が挙げられる。

【0035】

置換基：水酸基、アミノ基、ニトロ基、カルボキシ基、 CH_2CO_2H 、 OCH_2CO_2H 、 $NHCH_2CO_2H$ 及び $CH_2CH_2CO_2H$ 。

【0036】

本発明の、トロンボポエチンレセプター活性化剤、トロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬及び血小板増多剤に用いる好ましい化合物としては、以下に示すものが挙げられる。

【0037】

1) R^4 が、ニトロ基で置換された C_{6-18} アリール基である式 (1) で表され

るピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0038】

2) R^4 が、水酸基で置換された C_{6-18} アリール基である式(1)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0039】

3) R^4 が、カルボキシル基で置換された C_{6-18} アリール基である式(1)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0040】

4) R^4 が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^5 (R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)で置換された C_{6-18} アリール基である式(1)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0041】

5) R^4 が、 NR^6R^7 (式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。)で置換された C_{6-18} アリール基である式(1)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0042】

6) R^4 が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^5 (R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)及び水酸基で置換された C_{6-18} アリール基である式(1)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラ

ッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0043】

7) R^4 が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^5 (R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。) 及びアミノ基で置換された C_{6-18} アリール基である式(1)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0044】

8) R^4 が、水酸基及びカルボキシル基で置換された C_{6-18} アリール基である式(1)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0045】

9) R^2 がフッ素原子で置換されたメチル基である1)、2)、3)、4)、5)、6)、7)、8)又は式(1)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0046】

10) R^2 がメチル基である1)、2)、3)、4)、5)、6)、7)、8)又は式(1)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0047】

11) R^2 が水素である1)、2)、3)、4)、5)、6)、7)、8)又は式(1)で表されるピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0048】

12) R^3 がフッ素原子で置換されたメチル基である9)、10)又は11)記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0049】

13) R^3 がメチル基である 9)、10) 又は 11) 記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0050】

14) R^1 が C_{1-6} アルキル基で置換されたフェニル基である 12) 又は 13) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0051】

15) R^1 がハロゲン原子で置換されたフェニル基である 12) 又は 13) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0052】

16) R^1 がフッ素原子で置換されたメチル基で置換されたフェニル基である 12) 又は 13) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0053】

17) R^1 が、 C_{1-6} アルキル基で置換された水酸基で置換されたフェニル基である 12) 又は 13) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0054】

18) R^1 が C_{1-6} アルキル基で置換されたアミノ基で置換されたフェニル基である 12) 又は 13) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0055】

19) R^1 が C_{1-6} アルキカルボニル基で置換された水酸基で置換されたフェニル基である 12) 又は 13) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0056】

20) R^1 が C_{1-6} アルキカルボニル基で置換されたアミノ基で置換されたフ

エニル基である 12) 又は 13) に記載のピラズロン化合物、該化合物の互変異性体若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0057】

21) R^{11} が、ニトロ基で置換された C_{6-18} アリール基である式(2)で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0058】

22) R^{11} が、水酸基で置換された C_{6-18} アリール基である式(2)で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0059】

23) R^{11} が、カルボキシル基で置換された C_{6-18} アリール基である式(2)で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0060】

24) R^{11} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^5 (R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。)を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)で置換された C_{6-18} アリール基である式(2)で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0061】

25) R^{11} が NR^6R^7 (式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立に、水素原子、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。)で置換された C_{6-18} アリール基である式(2)で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0062】

26) R^{11} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^5 (R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。)を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。)及び水酸基で置換された C_{6-18} アリール基である式(2)で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0063】

27) R^{11} が、 $X(CYZ)_nCO_2H$ (式中、 X は CH_2 、 O 、 S 又は NR^5 (R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ホルミル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基を意味する。))を意味し、 Y 及び Z はそれぞれ独立に、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を意味し、 n は0、1、2又は3を意味する。) 及びアミノ基で置換された C_{6-18} アリール基である式(2)で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0064】

28) R^{11} が、水酸基及びカルボキシル基で置換された C_{6-18} アリール基である式(2)で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0065】

29) R^9 がフッ素原子で置換されたメチル基である21)、22)、23)、24)、25)、26)、27)、28)又は式(2)で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0066】

30) R^9 がメチル基である21)、22)、23)、24)、25)、26)、27)、28)又は式(2)で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0067】

31) R^9 が水素原子である21)、22)、23)、24)、25)、26)、27)、28)又は式(2)で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0068】

32) R^{10} がフッ素原子で置換されたメチル基である29)、30)又は31)記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0069】

33) R^{10} がメチル基である29)、30)又は31)記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0070】

34) R^{10} が水素原子である29)、30)又は31)記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0071】

35) R^8 が C_{1-6} アルキル基で置換されたフェニル基である 32)、33) 又は 34) に記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0072】

36) R^8 がハロゲン原子で置換されたフェニル基である 32)、33) 又は 34) に記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0073】

37) R^8 がフッ素原子で置換されたメチル基で置換されたフェニル基である 32)、33) 又は 34) に記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0074】

38) R^8 が C_{1-6} アルキル基で置換された水酸基で置換されたフェニル基である 32)、33) 又は 34) に記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0075】

39) R^8 が C_{1-6} アルキル基で置換されたアミノ基で置換されたフェニル基である 32)、33) 又は 34) に記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。
。

【0076】

40) R^8 が C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換された水酸基で置換されたフェニル基である 32)、33) 又は 34) に記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0077】

41) R^8 が C_{1-6} アルキルカルボニル基で置換されたアミノ基で置換されたフェニル基である 32)、33) 又は 34) に記載のトロンボポエチンレセプター活性化剤。

【0078】

42) 21) から 41) の何れか又は式 (2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬。

【0079】

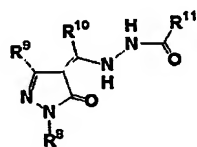
43) 21) から41) の何れか又は式(2) で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する血小板増多剤。

【0080】

44) R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ が以下に示す第1表に記載の組み合わせからなるトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物、或いはそれらを有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬又は血小板増多剤。

【0081】

【化5】



【0082】

R⁸= Ph, R⁹= Me, R¹⁰= MeでありR¹¹が以下に示す置換基である化合物。

【0083】

【表1】

第1表-1

R ¹¹	化合物番号
R ¹¹ = 2-OH-Ph	化合物1
R ¹¹ = 3-OH-Ph	化合物2
R ¹¹ = 4-OH-Ph	化合物3
R ¹¹ = 3,4-(OH) ₂ -Ph	化合物4
R ¹¹ = 2,4-(OH) ₂ -Ph	化合物5

$R^{11} = 3,5-(OH)_2-Ph$	化合物6
$R^{11} = 2,3-(OH)_2-Ph$	化合物7
$R^{11} = 2,5-(OH)_2-Ph$	化合物8
$R^{11} = 3-NO_2-Ph$	化合物9
$R^{11} = 2-NH_2-Ph$	化合物10
$R^{11} = 3-NH_2-Ph$	化合物11
$R^{11} = 4-NH_2-Ph$	化合物12
$R^{11} = 2-CO_2H-Ph$	化合物13
$R^{11} = 3-CO_2H-Ph$	化合物14
$R^{11} = 4-CO_2H-Ph$	化合物15
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-Ph$	化合物16
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-Ph$	化合物17
$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-Ph$	化合物18
$R^{11} = 2-CH_2CO_2H-Ph$	化合物19
$R^{11} = 3-CH_2CO_2H-Ph$	化合物20
$R^{11} = 4-CH_2CO_2H-Ph$	化合物21
$R^{11} = 2-NHCH_2CO_2H-Ph$	化合物22
$R^{11} = 3-NHCH_2CO_2H-Ph$	化合物23
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-Ph$	化合物24
$R^{11} = 2-(CH_2)_2CO_2H-Ph$	化合物25
$R^{11} = 3-(CH_2)_2CO_2H-Ph$	化合物26
$R^{11} = 4-(CH_2)_2CO_2H-Ph$	化合物27
$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物28
$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物29
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-4-OH-Ph$	化合物30
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-4-OH-Ph$	化合物31
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物32
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物33
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物34

$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 3 5
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 3 6
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 3 7
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 3 8
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 3 9
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 0
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 1
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 2
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 3
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 4
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 5
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 6
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 7
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 8
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 9
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 5 0
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 5 1
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 5 2
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 5 3
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 5 4
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 5 5
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 5 6
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 5 7
$R^{11} = 3\text{-OH-2-Naphthyl}$	化合物 5 8
$R^{11} = 2\text{-NO}_2\text{-Ph}$	化合物 5 9
$R^{11} = 4\text{-NO}_2\text{-Ph}$	化合物 6 0

【0084】

$R^8 = 4\text{-t-Bu-Ph}$, $R^9 = \text{Me}$, $R^{10} = \text{Me}$ であり R^{11} が以下に示す置換基である化合物。

【0085】

【表2】

第1表-2

R ¹¹	化合物番号
R ¹¹ = 2-OH-Ph	化合物 6 1
R ¹¹ = 3-OH-Ph	化合物 6 2
R ¹¹ = 4-OH-Ph	化合物 6 3
R ¹¹ = 3,4-(OH) ₂ -Ph	化合物 6 4
R ¹¹ = 2,4-(OH) ₂ -Ph	化合物 6 5
R ¹¹ = 3,5-(OH) ₂ -Ph	化合物 6 6
R ¹¹ = 2,3-(OH) ₂ -Ph	化合物 6 7
R ¹¹ = 2,5-(OH) ₂ -Ph	化合物 6 8
R ¹¹ = 3-NO ₂ -Ph	化合物 6 9
R ¹¹ = 2-NH ₂ -Ph	化合物 7 0
R ¹¹ = 3-NH ₂ -Ph	化合物 7 1
R ¹¹ = 4-NH ₂ -Ph	化合物 7 2
R ¹¹ = 2-CO ₂ H-Ph	化合物 7 3
R ¹¹ = 3-CO ₂ H-Ph	化合物 7 4
R ¹¹ = 4-CO ₂ H-Ph	化合物 7 5
R ¹¹ = 2-OCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 7 6
R ¹¹ = 3-OCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 7 7
R ¹¹ = 4-OCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 7 8
R ¹¹ = 2-CH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 7 9
R ¹¹ = 3-CH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 8 0
R ¹¹ = 4-CH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 8 1
R ¹¹ = 2-NHCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 8 2
R ¹¹ = 3-NHCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 8 3

$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 8 4
$R^{11} = 2\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 8 5
$R^{11} = 3\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 8 6
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 8 7
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 8 8
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 8 9
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 9 0
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 9 1
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 9 2
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 9 3
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 9 4
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 9 5
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 9 6
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 9 7
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 9 8
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 9 9
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 1 0 0
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 1 0 1
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 1 0 2
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 1 0 3
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 1 0 4
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 1 0 5
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 1 0 6
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 1 0 7
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 1 0 8
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 1 0 9
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 1 1 0
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 1 1 1
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 1 1 2

R ¹¹ = 4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H-2-OH-Ph	化合物 1 1 3
R ¹¹ = 2-CO ₂ H-4-OH-Ph	化合物 1 1 4
R ¹¹ = 2-CO ₂ H-3-OH-Ph	化合物 1 1 5
R ¹¹ = 4-CO ₂ H-2-OH-Ph	化合物 1 1 6
R ¹¹ = 4-CO ₂ H-3-OH-Ph	化合物 1 1 7
R ¹¹ = 4-CO ₂ Me-Ph	化合物 1 1 8
R ¹¹ = 3-OH-2-Naphthyl	化合物 1 1 9
R ¹¹ = 2-NO ₂ -Ph	化合物 1 2 0
R ¹¹ = 4-NO ₂ -Ph	化合物 1 2 1
R ¹¹ = 4-CF ₃ -Ph	化合物 1 2 2
R ¹¹ = 4-t-Bu-Ph	化合物 1 2 3

【0086】

R⁸ = 3,4-Me₂-Ph, R⁹ = Me, R¹⁰ = MeでありR¹¹が以下に示す置換基である化合物。

【0087】

【表3】

第1表-3

R ¹¹	化合物番号
R ¹¹ = 2-OH-Ph	化合物 1 2 4
R ¹¹ = 3-OH-Ph	化合物 1 2 5
R ¹¹ = 4-OH-Ph	化合物 1 2 6
R ¹¹ = 3,4-(OH) ₂ -Ph	化合物 1 2 7
R ¹¹ = 2,4-(OH) ₂ -Ph	化合物 1 2 8
R ¹¹ = 3,5-(OH) ₂ -Ph	化合物 1 2 9
R ¹¹ = 2,3-(OH) ₂ -Ph	化合物 1 3 0
R ¹¹ = 2,5-(OH) ₂ -Ph	化合物 1 3 1
R ¹¹ = 3-NO ₂ -Ph	化合物 1 3 2

$R^{11} = 2\text{-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 1 3 3
$R^{11} = 3\text{-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 1 3 4
$R^{11} = 4\text{-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 1 3 5
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 1 3 6
$R^{11} = 3\text{-CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 1 3 7
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 1 3 8
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 1 3 9
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 1 4 0
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 1 4 1
$R^{11} = 2\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 1 4 2
$R^{11} = 3\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 1 4 3
$R^{11} = 4\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 1 4 4
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 1 4 5
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 1 4 6
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 1 4 7
$R^{11} = 2\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 1 4 8
$R^{11} = 3\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 1 4 9
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 1 5 0
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 1 5 1
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 1 5 2
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 1 5 3
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 1 5 4
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 1 5 5
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 1 5 6
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 1 5 7
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 1 5 8
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 1 5 9
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 1 6 0
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 1 6 1

R ¹¹ = 2-NHCH ₂ CO ₂ H-3-OH-Ph	化合物 1 6 2
R ¹¹ = 4-OCH ₂ CO ₂ H-3-NH ₂ -Ph	化合物 1 6 3
R ¹¹ = 4-OCH ₂ CO ₂ H-2-NH ₂ -Ph	化合物 1 6 4
R ¹¹ = 3-OCH ₂ CO ₂ H-4-NH ₂ -Ph	化合物 1 6 5
R ¹¹ = 2-OCH ₂ CO ₂ H-4-NH ₂ -Ph	化合物 1 6 6
R ¹¹ = 3-OCH ₂ CO ₂ H-2-NH ₂ -Ph	化合物 1 6 7
R ¹¹ = 2-OCH ₂ CO ₂ H-3-NH ₂ -Ph	化合物 1 6 8
R ¹¹ = 4-NHCH ₂ CO ₂ H-3-NH ₂ -Ph	化合物 1 6 9
R ¹¹ = 4-NHCH ₂ CO ₂ H-2-NH ₂ -Ph	化合物 1 7 0
R ¹¹ = 3-NHCH ₂ CO ₂ H-4-NH ₂ -Ph	化合物 1 7 1
R ¹¹ = 2-NHCH ₂ CO ₂ H-4-NH ₂ -Ph	化合物 1 7 2
R ¹¹ = 3-NHCH ₂ CO ₂ H-2-NH ₂ -Ph	化合物 1 7 3
R ¹¹ = 2-NHCH ₂ CO ₂ H-3-NH ₂ -Ph	化合物 1 7 4
R ¹¹ = 4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H-3-OH-Ph	化合物 1 7 5
R ¹¹ = 4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H-2-OH-Ph	化合物 1 7 6
R ¹¹ = 2-CO ₂ H-4-OH-Ph	化合物 1 7 7
R ¹¹ = 2-CO ₂ H-3-OH-Ph	化合物 1 7 8
R ¹¹ = 4-CO ₂ H-2-OH-Ph	化合物 1 7 9
R ¹¹ = 4-CO ₂ H-3-OH-Ph	化合物 1 8 0
R ¹¹ = 4-CO ₂ Me-Ph	化合物 1 8 1
R ¹¹ = 3-OH-2-Naphthyl	化合物 1 8 2
R ¹¹ = 2-NO ₂ -Ph	化合物 1 8 3
R ¹¹ = 4-NO ₂ -Ph	化合物 1 8 4
R ¹¹ = 4-CF ₃ -Ph	化合物 1 8 5
R ¹¹ = 4-t-Bu-Ph	化合物 1 8 6

【0088】

R⁸= 3,4-Cl₂-Ph, R⁹= Me, R¹⁰= MeでありR¹¹が以下に示す置換基である化合物。

【0089】

【表 4】

第 1 表 - 4

R11	化合物番号
R11= 2-OH-Ph	化合物 1 8 7
R11= 3-OH-Ph	化合物 1 8 8
R11= 4-OH-Ph	化合物 1 8 9
R11= 3,4-(OH) ₂ -Ph	化合物 1 9 0
R11= 2,4-(OH) ₂ -Ph	化合物 1 9 1
R11= 3,5-(OH) ₂ -Ph	化合物 1 9 2
R11= 2,3-(OH) ₂ -Ph	化合物 1 9 3
R11= 2,5-(OH) ₂ -Ph	化合物 1 9 4
R11= 3-NO ₂ -Ph	化合物 1 9 5
R11= 2-NH ₂ -Ph	化合物 1 9 6
R11= 3-NH ₂ -Ph	化合物 1 9 7
R11= 4-NH ₂ -Ph	化合物 1 9 8
R11= 2-CO ₂ H-Ph	化合物 1 9 9
R11= 3-CO ₂ H-Ph	化合物 2 0 0
R11= 4-CO ₂ H-Ph	化合物 2 0 1
R11= 2-OCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 2 0 2
R11= 3-OCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 2 0 3
R11= 4-OCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 2 0 4
R11= 2-CH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 2 0 5
R11= 3-CH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 2 0 6
R11= 4-CH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 2 0 7
R11= 2-NHCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 2 0 8
R11= 3-NHCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 2 0 9
R11= 4-NHCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 2 1 0

$R^{11} = 2-(CH_2)_2CO_2H-Ph$	化合物 2 1 1
$R^{11} = 3-(CH_2)_2CO_2H-Ph$	化合物 2 1 2
$R^{11} = 4-(CH_2)_2CO_2H-Ph$	化合物 2 1 3
$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 2 1 4
$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 2 1 5
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-4-OH-Ph$	化合物 2 1 6
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-4-OH-Ph$	化合物 2 1 7
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 2 1 8
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 2 1 9
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 2 2 0
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 2 2 1
$R^{11} = 3-NHCH_2CO_2H-4-OH-Ph$	化合物 2 2 2
$R^{11} = 2-NHCH_2CO_2H-4-OH-Ph$	化合物 2 2 3
$R^{11} = 3-NHCH_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 2 2 4
$R^{11} = 2-NHCH_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 2 2 5
$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-3-NH_2-Ph$	化合物 2 2 6
$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-2-NH_2-Ph$	化合物 2 2 7
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-4-NH_2-Ph$	化合物 2 2 8
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-4-NH_2-Ph$	化合物 2 2 9
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-2-NH_2-Ph$	化合物 2 3 0
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-3-NH_2-Ph$	化合物 2 3 1
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-3-NH_2-Ph$	化合物 2 3 2
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-2-NH_2-Ph$	化合物 2 3 3
$R^{11} = 3-NHCH_2CO_2H-4-NH_2-Ph$	化合物 2 3 4
$R^{11} = 2-NHCH_2CO_2H-4-NH_2-Ph$	化合物 2 3 5
$R^{11} = 3-NHCH_2CO_2H-2-NH_2-Ph$	化合物 2 3 6
$R^{11} = 2-NHCH_2CO_2H-3-NH_2-Ph$	化合物 2 3 7
$R^{11} = 4-(CH_2)_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 2 3 8
$R^{11} = 4-(CH_2)_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 2 3 9

R ¹¹ = 2-CO ₂ H-4-OH-Ph	化合物 2 4 0
R ¹¹ = 2-CO ₂ H-3-OH-Ph	化合物 2 4 1
R ¹¹ = 4-CO ₂ H-2-OH-Ph	化合物 2 4 2
R ¹¹ = 4-CO ₂ H-3-OH-Ph	化合物 2 4 3
R ¹¹ = 3-OH-2-Naphthyl	化合物 2 4 4
R ¹¹ = 2-NO ₂ -Ph	化合物 2 4 5
R ¹¹ = 4-NO ₂ -Ph	化合物 2 4 6
R ¹¹ = 4-CF ₃ -Ph	化合物 2 4 7
R ¹¹ = 4-t-Bu-Ph	化合物 2 4 8

【0090】

R⁸= 4-I-Ph, R⁹= Me, R¹⁰= MeでありR¹¹が以下に示す置換基である化合物。

【0091】

【表5】

第1表-5

R ¹¹	化合物番号
R ¹¹ = 2-OH-Ph	化合物 2 4 9
R ¹¹ = 3-OH-Ph	化合物 2 5 0
R ¹¹ = 4-OH-Ph	化合物 2 5 1
R ¹¹ = 3,4-(OH) ₂ -Ph	化合物 2 5 2
R ¹¹ = 2,4-(OH) ₂ -Ph	化合物 2 5 3
R ¹¹ = 3,5-(OH) ₂ -Ph	化合物 2 5 4
R ¹¹ = 2,3-(OH) ₂ -Ph	化合物 2 5 5
R ¹¹ = 2,5-(OH) ₂ -Ph	化合物 2 5 6
R ¹¹ = 3-NO ₂ -Ph	化合物 2 5 7
R ¹¹ = 2-NH ₂ -Ph	化合物 2 5 8
R ¹¹ = 3-NH ₂ -Ph	化合物 2 5 9

$R^{11} = 4\text{-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 2 6 0
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 2 6 1
$R^{11} = 3\text{-CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 2 6 2
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 2 6 3
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 2 6 4
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 2 6 5
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 2 6 6
$R^{11} = 2\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 2 6 7
$R^{11} = 3\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 2 6 8
$R^{11} = 4\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 2 6 9
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 2 7 0
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 2 7 1
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 2 7 2
$R^{11} = 2\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 2 7 3
$R^{11} = 3\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 2 7 4
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 2 7 5
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 2 7 6
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 2 7 7
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 2 7 8
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 2 7 9
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 2 8 0
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 2 8 1
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 2 8 2
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 2 8 3
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 2 8 4
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 2 8 5
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 2 8 6
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 2 8 7
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 2 8 8

R ¹¹ = 4-OCH ₂ CO ₂ H-2-NH ₂ -Ph	化合物 2 8 9
R ¹¹ = 3-OCH ₂ CO ₂ H-4-NH ₂ -Ph	化合物 2 9 0
R ¹¹ = 2-OCH ₂ CO ₂ H-4-NH ₂ -Ph	化合物 2 9 1
R ¹¹ = 3-OCH ₂ CO ₂ H-2-NH ₂ -Ph	化合物 2 9 2
R ¹¹ = 2-OCH ₂ CO ₂ H-3-NH ₂ -Ph	化合物 2 9 3
R ¹¹ = 4-NHCH ₂ CO ₂ H-3-NH ₂ -Ph	化合物 2 9 4
R ¹¹ = 4-NHCH ₂ CO ₂ H-2-NH ₂ -Ph	化合物 2 9 5
R ¹¹ = 3-NHCH ₂ CO ₂ H-4-NH ₂ -Ph	化合物 2 9 6
R ¹¹ = 2-NHCH ₂ CO ₂ H-4-NH ₂ -Ph	化合物 2 9 7
R ¹¹ = 3-NHCH ₂ CO ₂ H-2-NH ₂ -Ph	化合物 2 9 8
R ¹¹ = 2-NHCH ₂ CO ₂ H-3-NH ₂ -Ph	化合物 2 9 9
R ¹¹ = 4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H-3-OH-Ph	化合物 3 0 0
R ¹¹ = 4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H-2-OH-Ph	化合物 3 0 1
R ¹¹ = 2-CO ₂ H-4-OH-Ph	化合物 3 0 2
R ¹¹ = 2-CO ₂ H-3-OH-Ph	化合物 3 0 3
R ¹¹ = 4-CO ₂ H-2-OH-Ph	化合物 3 0 4
R ¹¹ = 4-CO ₂ H-3-OH-Ph	化合物 3 0 5
R ¹¹ = 3-OH-2-Naphthyl	化合物 3 0 6
R ¹¹ = 2-NO ₂ -Ph	化合物 3 0 7
R ¹¹ = 4-NO ₂ -Ph	化合物 3 0 8

【0092】

R⁸= 3-CF₃-Ph, R⁹= Me, R¹⁰= MeでありR¹¹が以下に示す置換基である化合物。

【0093】

【表6】

第1表-6

R ¹¹	化合物番号
-----------------	-------

$R^{11} = 2\text{-OH-Ph}$	化合物 3 0 9
$R^{11} = 3\text{-OH-Ph}$	化合物 3 1 0
$R^{11} = 4\text{-OH-Ph}$	化合物 3 1 1
$R^{11} = 3,4\text{-(OH)}_2\text{-Ph}$	化合物 3 1 2
$R^{11} = 2,4\text{-(OH)}_2\text{-Ph}$	化合物 3 1 3
$R^{11} = 3,5\text{-(OH)}_2\text{-Ph}$	化合物 3 1 4
$R^{11} = 2,3\text{-(OH)}_2\text{-Ph}$	化合物 3 1 5
$R^{11} = 2,5\text{-(OH)}_2\text{-Ph}$	化合物 3 1 6
$R^{11} = 3\text{-NO}_2\text{-Ph}$	化合物 3 1 7
$R^{11} = 2\text{-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 3 1 8
$R^{11} = 3\text{-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 3 1 9
$R^{11} = 4\text{-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 3 2 0
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 3 2 1
$R^{11} = 3\text{-CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 3 2 2
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 3 2 3
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 3 2 4
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 3 2 5
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 3 2 6
$R^{11} = 2\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 3 2 7
$R^{11} = 3\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 3 2 8
$R^{11} = 4\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 3 2 9
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 3 3 0
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 3 3 1
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 3 3 2
$R^{11} = 2\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 3 3 3
$R^{11} = 3\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 3 3 4
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 3 3 5
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 3 3 6
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 3 3 7

$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 3 3 8
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 3 3 9
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 3 4 0
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 3 4 1
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 3 4 2
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 3 4 3
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 3 4 4
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 3 4 5
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 3 4 6
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 3 4 7
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 3 4 8
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 3 4 9
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 3 5 0
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 3 5 1
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 3 5 2
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 3 5 3
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 3 5 4
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 3 5 5
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 3 5 6
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 3 5 7
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 3 5 8
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 3 5 9
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 3 6 0
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 3 6 1
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 3 6 2
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 3 6 3
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 3 6 4
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 3 6 5
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{Me-Ph}$	化合物 3 6 6

$R^{11} = 3\text{-OH-2-Naphthyl}$

化合物 367

 $R^{11} = 2\text{-NO}_2\text{-Ph}$

化合物 368

 $R^{11} = 4\text{-NO}_2\text{-Ph}$

化合物 369

【0094】

 $R^8 = 4\text{-CF}_3\text{-Ph}$, $R^9 = \text{Me}$, $R^{10} = \text{Me}$ であり R^{11} が以下に示す置換基である化合物。

【0095】

【表7】

第1表-7

R^{11}	化合物番号
$R^{11} = 2\text{-OH-Ph}$	化合物 370
$R^{11} = 3\text{-OH-Ph}$	化合物 371
$R^{11} = 4\text{-OH-Ph}$	化合物 372
$R^{11} = 3,4\text{-(OH)}_2\text{-Ph}$	化合物 373
$R^{11} = 2,4\text{-(OH)}_2\text{-Ph}$	化合物 374
$R^{11} = 3,5\text{-(OH)}_2\text{-Ph}$	化合物 375
$R^{11} = 2,3\text{-(OH)}_2\text{-Ph}$	化合物 376
$R^{11} = 2,5\text{-(OH)}_2\text{-Ph}$	化合物 377
$R^{11} = 3\text{-NO}_2\text{-Ph}$	化合物 378
$R^{11} = 2\text{-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 379
$R^{11} = 3\text{-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 380
$R^{11} = 4\text{-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 381
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 382
$R^{11} = 3\text{-CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 383
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 384
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 385
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 386

$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 387
$R^{11} = 2\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 388
$R^{11} = 3\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 389
$R^{11} = 4\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 390
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 391
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 392
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 393
$R^{11} = 2\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 394
$R^{11} = 3\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 395
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 396
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 397
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 398
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 399
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 400
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 401
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 402
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 403
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 404
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 405
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 406
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 407
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 408
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 409
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 410
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 411
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 412
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 413
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 414
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 415

$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 1 6
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 1 7
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 1 8
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 1 9
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 2 0
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 4 2 1
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 4 2 2
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 4 2 3
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 4 2 4
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 4 2 5
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 4 2 6
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{Me-Ph}$	化合物 4 2 7
$R^{11} = 3\text{-OH-2-Naphthyl}$	化合物 4 2 8
$R^{11} = 2\text{-NO}_2\text{-Ph}$	化合物 4 2 9
$R^{11} = 4\text{-NO}_2\text{-Ph}$	化合物 4 3 0

【0096】

$R^8 = 4\text{-MeNH-Ph}$, $R^9 = \text{Me}$, $R^{10} = \text{Me}$ であり R^{11} が以下に示す置換基である化合物。

【0097】

【表 8】

第 1 表 - 8

R^{11}	化合物番号
$R^{11} = 2\text{-OH-Ph}$	化合物 4 3 1
$R^{11} = 3\text{-OH-Ph}$	化合物 4 3 2
$R^{11} = 4\text{-OH-Ph}$	化合物 4 3 3
$R^{11} = 3,4\text{-(OH)}_2\text{-Ph}$	化合物 4 3 4
$R^{11} = 2,4\text{-(OH)}_2\text{-Ph}$	化合物 4 3 5

$R^{11} = 3,5-(OH)_2-Ph$	化合物 4 3 6
$R^{11} = 2,3-(OH)_2-Ph$	化合物 4 3 7
$R^{11} = 2,5-(OH)_2-Ph$	化合物 4 3 8
$R^{11} = 3-NO_2-Ph$	化合物 4 3 9
$R^{11} = 2-NH_2-Ph$	化合物 4 4 0
$R^{11} = 3-NH_2-Ph$	化合物 4 4 1
$R^{11} = 4-NH_2-Ph$	化合物 4 4 2
$R^{11} = 2-CO_2H-Ph$	化合物 4 4 3
$R^{11} = 3-CO_2H-Ph$	化合物 4 4 4
$R^{11} = 4-CO_2H-Ph$	化合物 4 4 5
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-Ph$	化合物 4 4 6
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-Ph$	化合物 4 4 7
$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-Ph$	化合物 4 4 8
$R^{11} = 2-CH_2CO_2H-Ph$	化合物 4 4 9
$R^{11} = 3-CH_2CO_2H-Ph$	化合物 4 5 0
$R^{11} = 4-CH_2CO_2H-Ph$	化合物 4 5 1
$R^{11} = 2-NHCH_2CO_2H-Ph$	化合物 4 5 2
$R^{11} = 3-NHCH_2CO_2H-Ph$	化合物 4 5 3
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-Ph$	化合物 4 5 4
$R^{11} = 2-(CH_2)_2CO_2H-Ph$	化合物 4 5 5
$R^{11} = 3-(CH_2)_2CO_2H-Ph$	化合物 4 5 6
$R^{11} = 4-(CH_2)_2CO_2H-Ph$	化合物 4 5 7
$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 4 5 8
$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 4 5 9
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-4-OH-Ph$	化合物 4 6 0
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-4-OH-Ph$	化合物 4 6 1
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 4 6 2
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 4 6 3
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 4 6 4

$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 4 6 5
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 4 6 6
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 4 6 7
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 4 6 8
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 4 6 9
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 7 0
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 7 1
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 7 2
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 7 3
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 7 4
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 7 5
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 7 6
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 7 7
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 7 8
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 7 9
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 8 0
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 4 8 1
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 4 8 2
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 4 8 3
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 4 8 4
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 4 8 5
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 4 8 6
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 4 8 7

【 0 0 9 8 】

$R^8 = 4\text{-EtNH-Ph}$, $R^9 = \text{Me}$, $R^{10} = \text{Me}$ であり R^{11} が以下に示す置換基である化合物。

【 0 0 9 9 】

【表 9】

第 1 表 - 9

R11	化合物番号
R11= 2-OH-Ph	化合物 4 8 8
R11= 3-OH-Ph	化合物 4 8 9
R11= 4-OH-Ph	化合物 4 9 0
R11= 3,4-(OH) ₂ -Ph	化合物 4 9 1
R11= 2,4-(OH) ₂ -Ph	化合物 4 9 2
R11= 3,5-(OH) ₂ -Ph	化合物 4 9 3
R11= 2,3-(OH) ₂ -Ph	化合物 4 9 4
R11= 2,5-(OH) ₂ -Ph	化合物 4 9 5
R11= 3-NO ₂ -Ph	化合物 4 9 6
R11= 2-NH ₂ -Ph	化合物 4 9 7
R11= 3-NH ₂ -Ph	化合物 4 9 8
R11= 4-NH ₂ -Ph	化合物 4 9 9
R11= 2-CO ₂ H-Ph	化合物 5 0 0
R11= 3-CO ₂ H-Ph	化合物 5 0 1
R11= 4-CO ₂ H-Ph	化合物 5 0 2
R11= 2-OCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 5 0 3
R11= 3-OCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 5 0 4
R11= 4-OCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 5 0 5
R11= 2-CH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 5 0 6
R11= 3-CH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 5 0 7
R11= 4-CH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 5 0 8
R11= 2-NHCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 5 0 9
R11= 3-NHCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 5 1 0
R11= 4-NHCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 5 1 1
R11= 2-(CH ₂) ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 5 1 2
R11= 3-(CH ₂) ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 5 1 3

$R^{11} = 4-(CH_2)_2CO_2H-Ph$	化合物 5 1 4
$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 5 1 5
$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 5 1 6
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-4-OH-Ph$	化合物 5 1 7
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-4-OH-Ph$	化合物 5 1 8
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 5 1 9
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 5 2 0
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 5 2 1
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 5 2 2
$R^{11} = 3-NHCH_2CO_2H-4-OH-Ph$	化合物 5 2 3
$R^{11} = 2-NHCH_2CO_2H-4-OH-Ph$	化合物 5 2 4
$R^{11} = 3-NHCH_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 5 2 5
$R^{11} = 2-NHCH_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 5 2 6
$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-3-NH_2-Ph$	化合物 5 2 7
$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-2-NH_2-Ph$	化合物 5 2 8
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-4-NH_2-Ph$	化合物 5 2 9
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-4-NH_2-Ph$	化合物 5 3 0
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-2-NH_2-Ph$	化合物 5 3 1
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-3-NH_2-Ph$	化合物 5 3 2
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-3-NH_2-Ph$	化合物 5 3 3
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-2-NH_2-Ph$	化合物 5 3 4
$R^{11} = 3-NHCH_2CO_2H-4-NH_2-Ph$	化合物 5 3 5
$R^{11} = 2-NHCH_2CO_2H-4-NH_2-Ph$	化合物 5 3 6
$R^{11} = 3-NHCH_2CO_2H-2-NH_2-Ph$	化合物 5 3 7
$R^{11} = 2-NHCH_2CO_2H-3-NH_2-Ph$	化合物 5 3 8
$R^{11} = 4-(CH_2)_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 5 3 9
$R^{11} = 4-(CH_2)_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 5 4 0
$R^{11} = 2-CO_2H-4-OH-Ph$	化合物 5 4 1
$R^{11} = 2-CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 5 4 2

R¹¹= 4-CO₂H-2-OH-Ph

化合物 5 4 3

R¹¹= 4-CO₂H-3-OH-Ph

化合物 5 4 4

【0 1 0 0】

R⁸= 4-Me₂N-Ph, R⁹= Me, R¹⁰= MeでありR¹¹が以下に示す置換基である化合物。

【0 1 0 1】

【表 1 0】

第 1 表 - 1 0

R ¹¹	化合物番号
R ¹¹ = 2-OH-Ph	化合物 5 4 5
R ¹¹ = 3-OH-Ph	化合物 5 4 6
R ¹¹ = 4-OH-Ph	化合物 5 4 7
R ¹¹ = 3,4-(OH) ₂ -Ph	化合物 5 4 8
R ¹¹ = 2,4-(OH) ₂ -Ph	化合物 5 4 9
R ¹¹ = 3,5-(OH) ₂ -Ph	化合物 5 5 0
R ¹¹ = 2,3-(OH) ₂ -Ph	化合物 5 5 1
R ¹¹ = 2,5-(OH) ₂ -Ph	化合物 5 5 2
R ¹¹ = 3-NO ₂ -Ph	化合物 5 5 3
R ¹¹ = 2-NH ₂ -Ph	化合物 5 5 4
R ¹¹ = 3-NH ₂ -Ph	化合物 5 5 5
R ¹¹ = 4-NH ₂ -Ph	化合物 5 5 6
R ¹¹ = 2-CO ₂ H-Ph	化合物 5 5 7
R ¹¹ = 3-CO ₂ H-Ph	化合物 5 5 8
R ¹¹ = 4-CO ₂ H-Ph	化合物 5 5 9
R ¹¹ = 2-OCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 5 6 0
R ¹¹ = 3-OCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 5 6 1
R ¹¹ = 4-OCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 5 6 2

$R^{11} = 2\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 5 6 3
$R^{11} = 3\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 5 6 4
$R^{11} = 4\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 5 6 5
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 5 6 6
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 5 6 7
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 5 6 8
$R^{11} = 2\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 5 6 9
$R^{11} = 3\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 5 7 0
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 5 7 1
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 5 7 2
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 5 7 3
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 5 7 4
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 5 7 5
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 5 7 6
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 5 7 7
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 5 7 8
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 5 7 9
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 5 8 0
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 5 8 1
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 5 8 2
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 5 8 3
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 5 8 4
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 5 8 5
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 5 8 6
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 5 8 7
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 5 8 8
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 5 8 9
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 5 9 0
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 5 9 1

$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 5 9 2
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 5 9 3
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 5 9 4
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 5 9 5
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 5 9 6
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 5 9 7
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 5 9 8
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 5 9 9
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 6 0 0
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 6 0 1

【0102】

$R^8 = 4\text{-Et}_2\text{N-Ph}$, $R^9 = \text{Me}$, $R^{10} = \text{Me}$ であり R^{11} が以下に示す置換基である化合物。

【0103】

【表 1 1】

第 1 表 - 1 1

R^{11}	化合物番号
$R^{11} = 2\text{-OH-Ph}$	化合物 6 0 2
$R^{11} = 3\text{-OH-Ph}$	化合物 6 0 3
$R^{11} = 4\text{-OH-Ph}$	化合物 6 0 4
$R^{11} = 3,4\text{-(OH)}_2\text{-Ph}$	化合物 6 0 5
$R^{11} = 2,4\text{-(OH)}_2\text{-Ph}$	化合物 6 0 6
$R^{11} = 3,5\text{-(OH)}_2\text{-Ph}$	化合物 6 0 7
$R^{11} = 2,3\text{-(OH)}_2\text{-Ph}$	化合物 6 0 8
$R^{11} = 2,5\text{-(OH)}_2\text{-Ph}$	化合物 6 0 9
$R^{11} = 3\text{-NO}_2\text{-Ph}$	化合物 6 1 0
$R^{11} = 2\text{-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 6 1 1

$R^{11} = 3\text{-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 6 1 2
$R^{11} = 4\text{-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 6 1 3
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 6 1 4
$R^{11} = 3\text{-CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 6 1 5
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 6 1 6
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 6 1 7
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 6 1 8
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 6 1 9
$R^{11} = 2\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 6 2 0
$R^{11} = 3\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 6 2 1
$R^{11} = 4\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 6 2 2
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 6 2 3
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 6 2 4
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 6 2 5
$R^{11} = 2\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 6 2 6
$R^{11} = 3\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 6 2 7
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 6 2 8
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 6 2 9
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 6 3 0
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 6 3 1
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 6 3 2
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 6 3 3
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 6 3 4
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 6 3 5
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 6 3 6
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 6 3 7
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 6 3 8
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 6 3 9
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 6 4 0

$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-3-NH_2-Ph$	化合物 6 4 1
$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-2-NH_2-Ph$	化合物 6 4 2
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-4-NH_2-Ph$	化合物 6 4 3
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-4-NH_2-Ph$	化合物 6 4 4
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-2-NH_2-Ph$	化合物 6 4 5
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-3-NH_2-Ph$	化合物 6 4 6
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-3-NH_2-Ph$	化合物 6 4 7
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-2-NH_2-Ph$	化合物 6 4 8
$R^{11} = 3-NHCH_2CO_2H-4-NH_2-Ph$	化合物 6 4 9
$R^{11} = 2-NHCH_2CO_2H-4-NH_2-Ph$	化合物 6 5 0
$R^{11} = 3-NHCH_2CO_2H-2-NH_2-Ph$	化合物 6 5 1
$R^{11} = 2-NHCH_2CO_2H-3-NH_2-Ph$	化合物 6 5 2
$R^{11} = 4-(CH_2)_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 6 5 3
$R^{11} = 4-(CH_2)_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 6 5 4
$R^{11} = 2-CO_2H-4-OH-Ph$	化合物 6 5 5
$R^{11} = 2-CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 6 5 6
$R^{11} = 4-CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 6 5 7
$R^{11} = 4-CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 6 5 8

【0104】

$R^8 = 4-MeO-Ph$, $R^9 = Me$, $R^{10} = Me$ であり R^{11} が以下に示す置換基である化合物。

【0105】

【表12】

第1表-12

R^{11}	化合物番号
$R^{11} = 2-OH-Ph$	化合物 6 5 9
$R^{11} = 3-OH-Ph$	化合物 6 6 0

R¹¹= 4-OH-Ph
R¹¹= 3,4-(OH)₂-Ph
R¹¹= 2,4-(OH)₂-Ph
R¹¹= 3,5-(OH)₂-Ph
R¹¹= 2,3-(OH)₂-Ph
R¹¹= 2,5-(OH)₂-Ph
R¹¹= 3-NO₂-Ph
R¹¹= 2-NH₂-Ph
R¹¹= 3-NH₂-Ph
R¹¹= 4-NH₂-Ph
R¹¹= 2-CO₂H-Ph
R¹¹= 3-CO₂H-Ph
R¹¹= 4-CO₂H-Ph
R¹¹= 2-OCH₂CO₂H-Ph
R¹¹= 3-OCH₂CO₂H-Ph
R¹¹= 4-OCH₂CO₂H-Ph
R¹¹= 2-CH₂CO₂H-Ph
R¹¹= 3-CH₂CO₂H-Ph
R¹¹= 4-CH₂CO₂H-Ph
R¹¹= 2-NHCH₂CO₂H-Ph
R¹¹= 3-NHCH₂CO₂H-Ph
R¹¹= 4-NHCH₂CO₂H-Ph
R¹¹= 2-(CH₂)₂CO₂H-Ph
R¹¹= 3-(CH₂)₂CO₂H-Ph
R¹¹= 4-(CH₂)₂CO₂H-Ph
R¹¹= 4-OCH₂CO₂H-3-OH-Ph
R¹¹= 4-OCH₂CO₂H-2-OH-Ph
R¹¹= 3-OCH₂CO₂H-4-OH-Ph
R¹¹= 2-OCH₂CO₂H-4-OH-Ph

化合物 6 6 1
化合物 6 6 2
化合物 6 6 3
化合物 6 6 4
化合物 6 6 5
化合物 6 6 6
化合物 6 6 7
化合物 6 6 8
化合物 6 6 9
化合物 6 7 0
化合物 6 7 1
化合物 6 7 2
化合物 6 7 3
化合物 6 7 4
化合物 6 7 5
化合物 6 7 6
化合物 6 7 7
化合物 6 7 8
化合物 6 7 9
化合物 6 8 0
化合物 6 8 1
化合物 6 8 2
化合物 6 8 3
化合物 6 8 4
化合物 6 8 5
化合物 6 8 6
化合物 6 8 7
化合物 6 8 8
化合物 6 8 9

$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 690
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 691
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 692
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 693
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 694
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 695
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 696
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 697
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 698
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 699
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 700
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 701
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 702
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 703
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 704
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 705
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 706
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 707
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 708
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 709
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 710
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 711
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 712
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 713
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 714
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 715

【0106】

$R^8 = 4\text{-EtO-Ph}$, $R^9 = \text{Me}$, $R^{10} = \text{Me}$ であり R^{11} が以下に示す置換基である化合物。

【0107】

【表13】

第1表-13

R ¹¹	化合物番号
R ¹¹ = 2-OH-Ph	化合物 7 1 6
R ¹¹ = 3-OH-Ph	化合物 7 1 7
R ¹¹ = 4-OH-Ph	化合物 7 1 8
R ¹¹ = 3,4-(OH) ₂ -Ph	化合物 7 1 9
R ¹¹ = 2,4-(OH) ₂ -Ph	化合物 7 2 0
R ¹¹ = 3,5-(OH) ₂ -Ph	化合物 7 2 1
R ¹¹ = 2,3-(OH) ₂ -Ph	化合物 7 2 2
R ¹¹ = 2,5-(OH) ₂ -Ph	化合物 7 2 3
R ¹¹ = 3-NO ₂ -Ph	化合物 7 2 4
R ¹¹ = 2-NH ₂ -Ph	化合物 7 2 5
R ¹¹ = 3-NH ₂ -Ph	化合物 7 2 6
R ¹¹ = 4-NH ₂ -Ph	化合物 7 2 7
R ¹¹ = 2-CO ₂ H-Ph	化合物 7 2 8
R ¹¹ = 3-CO ₂ H-Ph	化合物 7 2 9
R ¹¹ = 4-CO ₂ H-Ph	化合物 7 3 0
R ¹¹ = 2-OCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 7 3 1
R ¹¹ = 3-OCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 7 3 2
R ¹¹ = 4-OCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 7 3 3
R ¹¹ = 2-CH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 7 3 4
R ¹¹ = 3-CH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 7 3 5
R ¹¹ = 4-CH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 7 3 6
R ¹¹ = 2-NHCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 7 3 7
R ¹¹ = 3-NHCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 7 3 8

$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 7 3 9
$R^{11} = 2\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 7 4 0
$R^{11} = 3\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 7 4 1
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 7 4 2
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 7 4 3
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 7 4 4
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 7 4 5
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 7 4 6
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 7 4 7
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 7 4 8
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 7 4 9
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 7 5 0
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 7 5 1
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 7 5 2
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 7 5 3
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 7 5 4
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 7 5 5
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 7 5 6
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 7 5 7
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 7 5 8
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 7 5 9
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 7 6 0
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 7 6 1
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 7 6 2
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 7 6 3
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 7 6 4
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 7 6 5
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 7 6 6
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 7 6 7

$R^{11} = 4-(CH_2)_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 7 6 8
$R^{11} = 2-CO_2H-4-OH-Ph$	化合物 7 6 9
$R^{11} = 2-CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 7 7 0
$R^{11} = 4-CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 7 7 1
$R^{11} = 4-CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 7 7 2

【0108】

$R^8 = 4-n-PrO-Ph$, $R^9 = Me$, $R^{10} = Me$ であり R^{11} が以下に示す置換基である化合物。

【0109】

【表 1 4】

第 1 表 - 1 4

R^{11}	化合物番号
$R^{11} = 2-OH-Ph$	化合物 7 7 3
$R^{11} = 3-OH-Ph$	化合物 7 7 4
$R^{11} = 4-OH-Ph$	化合物 7 7 5
$R^{11} = 3,4-(OH)_2-Ph$	化合物 7 7 6
$R^{11} = 2,4-(OH)_2-Ph$	化合物 7 7 7
$R^{11} = 3,5-(OH)_2-Ph$	化合物 7 7 8
$R^{11} = 2,3-(OH)_2-Ph$	化合物 7 7 9
$R^{11} = 2,5-(OH)_2-Ph$	化合物 7 8 0
$R^{11} = 3-NO_2-Ph$	化合物 7 8 1
$R^{11} = 2-NH_2-Ph$	化合物 7 8 2
$R^{11} = 3-NH_2-Ph$	化合物 7 8 3
$R^{11} = 4-NH_2-Ph$	化合物 7 8 4
$R^{11} = 2-CO_2H-Ph$	化合物 7 8 5
$R^{11} = 3-CO_2H-Ph$	化合物 7 8 6
$R^{11} = 4-CO_2H-Ph$	化合物 7 8 7

$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 788
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 789
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 790
$R^{11} = 2\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 791
$R^{11} = 3\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 792
$R^{11} = 4\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 793
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 794
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 795
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 796
$R^{11} = 2\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 797
$R^{11} = 3\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 798
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-Ph}$	化合物 799
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 800
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 801
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 802
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 803
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 804
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 805
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 806
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 807
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 808
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 809
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 810
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 811
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 812
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 813
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 814
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 815
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 816

$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-3-NH_2-Ph$	化合物 8 1 7
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-3-NH_2-Ph$	化合物 8 1 8
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-2-NH_2-Ph$	化合物 8 1 9
$R^{11} = 3-NHCH_2CO_2H-4-NH_2-Ph$	化合物 8 2 0
$R^{11} = 2-NHCH_2CO_2H-4-NH_2-Ph$	化合物 8 2 1
$R^{11} = 3-NHCH_2CO_2H-2-NH_2-Ph$	化合物 8 2 2
$R^{11} = 2-NHCH_2CO_2H-3-NH_2-Ph$	化合物 8 2 3
$R^{11} = 4-(CH_2)_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 8 2 4
$R^{11} = 4-(CH_2)_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 8 2 5
$R^{11} = 2-CO_2H-4-OH-Ph$	化合物 8 2 6
$R^{11} = 2-CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 8 2 7
$R^{11} = 4-CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 8 2 8
$R^{11} = 4-CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 8 2 9

【0 1 1 0】

$R^8 = 4-i-PrO-Ph$, $R^9 = Me$, $R^{10} = Me$ であり R^{11} が以下に示す置換基である化合物。

【0 1 1 1】

【表 1 5】

第 1 表 - 1 5

R^{11}	化合物番号
$R^{11} = 2-OH-Ph$	化合物 8 3 0
$R^{11} = 3-OH-Ph$	化合物 8 3 1
$R^{11} = 4-OH-Ph$	化合物 8 3 2
$R^{11} = 3,4-(OH)_2-Ph$	化合物 8 3 3
$R^{11} = 2,4-(OH)_2-Ph$	化合物 8 3 4
$R^{11} = 3,5-(OH)_2-Ph$	化合物 8 3 5
$R^{11} = 2,3-(OH)_2-Ph$	化合物 8 3 6

$R^{11} = 2,5-(OH)_2-Ph$	化合物 8 3 7
$R^{11} = 3-NO_2-Ph$	化合物 8 3 8
$R^{11} = 2-NH_2-Ph$	化合物 8 3 9
$R^{11} = 3-NH_2-Ph$	化合物 8 4 0
$R^{11} = 4-NH_2-Ph$	化合物 8 4 1
$R^{11} = 2-CO_2H-Ph$	化合物 8 4 2
$R^{11} = 3-CO_2H-Ph$	化合物 8 4 3
$R^{11} = 4-CO_2H-Ph$	化合物 8 4 4
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-Ph$	化合物 8 4 5
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-Ph$	化合物 8 4 6
$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-Ph$	化合物 8 4 7
$R^{11} = 2-CH_2CO_2H-Ph$	化合物 8 4 8
$R^{11} = 3-CH_2CO_2H-Ph$	化合物 8 4 9
$R^{11} = 4-CH_2CO_2H-Ph$	化合物 8 5 0
$R^{11} = 2-NHCH_2CO_2H-Ph$	化合物 8 5 1
$R^{11} = 3-NHCH_2CO_2H-Ph$	化合物 8 5 2
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-Ph$	化合物 8 5 3
$R^{11} = 2-(CH_2)_2CO_2H-Ph$	化合物 8 5 4
$R^{11} = 3-(CH_2)_2CO_2H-Ph$	化合物 8 5 5
$R^{11} = 4-(CH_2)_2CO_2H-Ph$	化合物 8 5 6
$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 8 5 7
$R^{11} = 4-OCH_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 8 5 8
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-4-OH-Ph$	化合物 8 5 9
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-4-OH-Ph$	化合物 8 6 0
$R^{11} = 3-OCH_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 8 6 1
$R^{11} = 2-OCH_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 8 6 2
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-3-OH-Ph$	化合物 8 6 3
$R^{11} = 4-NHCH_2CO_2H-2-OH-Ph$	化合物 8 6 4
$R^{11} = 3-NHCH_2CO_2H-4-OH-Ph$	化合物 8 6 5

$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 8 6 6
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 8 6 7
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 8 6 8
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 8 6 9
$R^{11} = 4\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 8 7 0
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 8 7 1
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 8 7 2
$R^{11} = 3\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 8 7 3
$R^{11} = 2\text{-OCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 8 7 4
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 8 7 5
$R^{11} = 4\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 8 7 6
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 8 7 7
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-4-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 8 7 8
$R^{11} = 3\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-2-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 8 7 9
$R^{11} = 2\text{-NHCH}_2\text{CO}_2\text{H-3-NH}_2\text{-Ph}$	化合物 8 8 0
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 8 8 1
$R^{11} = 4\text{-(CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 8 8 2
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-4-OH-Ph}$	化合物 8 8 3
$R^{11} = 2\text{-CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 8 8 4
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-2-OH-Ph}$	化合物 8 8 5
$R^{11} = 4\text{-CO}_2\text{H-3-OH-Ph}$	化合物 8 8 6

【 0 1 1 2 】

$R^8 = 4\text{-t-BuO-Ph}$, $R^9 = \text{Me}$, $R^{10} = \text{Me}$ であり R^{11} が以下に示す置換基である化合物。

【 0 1 1 3 】

【表 1 6】

第 1 表 - 1 6

 R^{11}

化合物番号

R ¹¹ = 2-OH-Ph	化合物 887
R ¹¹ = 3-OH-Ph	化合物 888
R ¹¹ = 4-OH-Ph	化合物 889
R ¹¹ = 3,4-(OH) ₂ -Ph	化合物 890
R ¹¹ = 2,4-(OH) ₂ -Ph	化合物 891
R ¹¹ = 3,5-(OH) ₂ -Ph	化合物 892
R ¹¹ = 2,3-(OH) ₂ -Ph	化合物 893
R ¹¹ = 2,5-(OH) ₂ -Ph	化合物 894
R ¹¹ = 3-NO ₂ -Ph	化合物 895
R ¹¹ = 2-NH ₂ -Ph	化合物 896
R ¹¹ = 3-NH ₂ -Ph	化合物 897
R ¹¹ = 4-NH ₂ -Ph	化合物 898
R ¹¹ = 2-CO ₂ H-Ph	化合物 899
R ¹¹ = 3-CO ₂ H-Ph	化合物 900
R ¹¹ = 4-CO ₂ H-Ph	化合物 901
R ¹¹ = 2-OCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 902
R ¹¹ = 3-OCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 903
R ¹¹ = 4-OCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 904
R ¹¹ = 2-CH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 905
R ¹¹ = 3-CH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 906
R ¹¹ = 4-CH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 907
R ¹¹ = 2-NHCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 908
R ¹¹ = 3-NHCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 909
R ¹¹ = 4-NHCH ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 910
R ¹¹ = 2-(CH ₂) ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 911
R ¹¹ = 3-(CH ₂) ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 912
R ¹¹ = 4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H-Ph	化合物 913
R ¹¹ = 4-OCH ₂ CO ₂ H-3-OH-Ph	化合物 914

R ¹¹ = 4-OCH ₂ CO ₂ H-2-OH-Ph	化合物 9 1 5
R ¹¹ = 3-OCH ₂ CO ₂ H-4-OH-Ph	化合物 9 1 6
R ¹¹ = 2-OCH ₂ CO ₂ H-4-OH-Ph	化合物 9 1 7
R ¹¹ = 3-OCH ₂ CO ₂ H-2-OH-Ph	化合物 9 1 8
R ¹¹ = 2-OCH ₂ CO ₂ H-3-OH-Ph	化合物 9 1 9
R ¹¹ = 4-NHCH ₂ CO ₂ H-3-OH-Ph	化合物 9 2 0
R ¹¹ = 4-NHCH ₂ CO ₂ H-2-OH-Ph	化合物 9 2 1
R ¹¹ = 3-NHCH ₂ CO ₂ H-4-OH-Ph	化合物 9 2 2
R ¹¹ = 2-NHCH ₂ CO ₂ H-4-OH-Ph	化合物 9 2 3
R ¹¹ = 3-NHCH ₂ CO ₂ H-2-OH-Ph	化合物 9 2 4
R ¹¹ = 2-NHCH ₂ CO ₂ H-3-OH-Ph	化合物 9 2 5
R ¹¹ = 4-OCH ₂ CO ₂ H-3-NH ₂ -Ph	化合物 9 2 6
R ¹¹ = 4-OCH ₂ CO ₂ H-2-NH ₂ -Ph	化合物 9 2 7
R ¹¹ = 3-OCH ₂ CO ₂ H-4-NH ₂ -Ph	化合物 9 2 8
R ¹¹ = 2-OCH ₂ CO ₂ H-4-NH ₂ -Ph	化合物 9 2 9
R ¹¹ = 3-OCH ₂ CO ₂ H-2-NH ₂ -Ph	化合物 9 3 0
R ¹¹ = 2-OCH ₂ CO ₂ H-3-NH ₂ -Ph	化合物 9 3 1
R ¹¹ = 4-NHCH ₂ CO ₂ H-3-NH ₂ -Ph	化合物 9 3 2
R ¹¹ = 4-NHCH ₂ CO ₂ H-2-NH ₂ -Ph	化合物 9 3 3
R ¹¹ = 3-NHCH ₂ CO ₂ H-4-NH ₂ -Ph	化合物 9 3 4
R ¹¹ = 2-NHCH ₂ CO ₂ H-4-NH ₂ -Ph	化合物 9 3 5
R ¹¹ = 3-NHCH ₂ CO ₂ H-2-NH ₂ -Ph	化合物 9 3 6
R ¹¹ = 2-NHCH ₂ CO ₂ H-3-NH ₂ -Ph	化合物 9 3 7
R ¹¹ = 4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H-3-OH-Ph	化合物 9 3 8
R ¹¹ = 4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H-2-OH-Ph	化合物 9 3 9
R ¹¹ = 2-CO ₂ H-4-OH-Ph	化合物 9 4 0
R ¹¹ = 2-CO ₂ H-3-OH-Ph	化合物 9 4 1
R ¹¹ = 4-CO ₂ H-2-OH-Ph	化合物 9 4 2
R ¹¹ = 4-CO ₂ H-3-OH-Ph	化合物 9 4 3

【0114】

R⁸= 3-NO₂-Ph, R⁹= Me, R¹⁰= MeでありR¹¹が以下に示す置換基である化合物。

【0115】

【表17】

第1表-17

R ¹¹	化合物番号
R ¹¹ = 3-NO ₂ -Ph	化合物 9 4 4
R ¹¹ = 2,4-(OH) ₂ -Ph	化合物 9 4 5
R ¹¹ = 4-t-Bu-Ph	化合物 9 4 6

【0116】

R⁸= 2-Py, R⁹= Me, R¹⁰= MeでありR¹¹が以下に示す置換基である化合物。

【0117】

【表18】

第1表-18

R ¹¹	化合物番号
R ¹¹ = 3-NO ₂ -Ph	化合物 9 4 7
R ¹¹ = 2,4-(OH) ₂ -Ph	化合物 9 4 8

【0118】

45) 44) の化合物 1 ~ 9 4 8 の R¹⁰ のメチル基がトリフルオロメチル基に変換された構造を有する化合物 9 4 9 ~ 1 8 9 6 で示されるトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物、或いはそれらを有効成分として含有す

るトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬又は血小板増多剤。

【0119】

46) 44) の化合物 1～948 の化合物の R¹⁰ のメチル基が水素原子に変換された構造を有する化合物 1897～2844 で示されるトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物、或いはそれらを有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬又は血小板増多剤。

【0120】

47) 44) 記載の化合物のうち、化合物 61～946 で示される構造を有するピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0121】

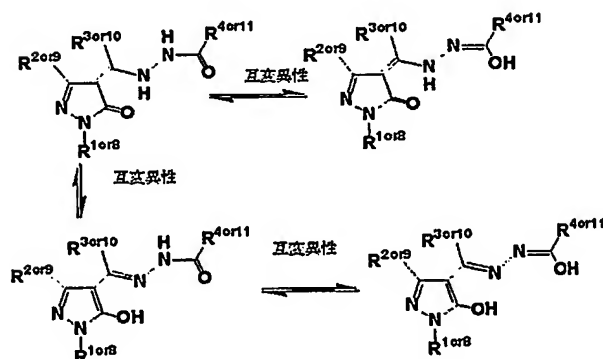
48) 45) 記載の化合物のうち、化合物 1009～1894 で示される構造を有するピラズロン化合物、該化合物の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物。

【0122】

本発明の式 (1) 又は式 (2) で示される化合物は、以下の互変異性を経由してピラゾールタイプで存在することに加えて混合物あるいはそれぞれの異性体の混合物として存在することも含まれる。

【0123】

【化6】



【0124】

本発明の式(1)又は式(2)で示されるピラズロン化合物或いはその製薬上許容される塩は製造条件により任意の結晶形として存在することができ、任意の水和物として存在することができるが、これら結晶形や水和物およびそれらの混合物も本発明の範囲に含有される。またアセトン、エタノール、テトラヒドロフランなどの有機溶媒を含む溶媒和物として存在することもあるが、これらの形態はいずれも本発明の範囲に含有される。

【0125】

本発明の式(1)又は式(2)で示される化合物は、必要に応じて製薬上許容される塩に変換することも、または生成した塩から遊離させることもできる。本発明の製薬上許容される塩としては、例えば、アルカリ金属(リチウム、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属(マグネシウム、カルシウムなど)、アンモニウム、有機塩基及びアミノ酸との塩などが挙げられる。また無機酸(塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸など)及び有機酸(酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など)との塩も可能である。

【0126】

プロドラッグとしては、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理的条件下のインビボにおいて薬理的に活性な本発明を形成する化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば Design of Prodrug(Elsevier, Amsterdam 1985)に記載されている。本発明の場合、水酸基を有する場合は、その化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることによって製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては $-OCOC_2H_5$, $-OCO(t-Bu)$, $-OCOC_{15}H_{31}$, $-OCO(m-CO_2Na-Ph)$, $-OCOCH_2CH_2CO_2Na$, $-OCOCH(NH_2)CH_3$, $-OCOCH_2N(CH_3)_2$ などがあげられる。本発明を形成する化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応

させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{20}\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 等があげられる。本発明を形成する化合物がカルボキシル基を有する場合は、脂肪族アルコールとによって合成されるカルボン酸エステルや 1, 2-あるいは 1, 3-ジグリセリドの遊離アルコール性水酸基と反応させたカルボン酸エステルがプロドラッグとして例示される。プロドラッグとして特に好ましいのはメチルエステル、エチルエステルなどが挙げられる。

【0127】

本発明のトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬又は血小板増多剤は、通常錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤などの経口投与剤、直腸投与剤、経皮吸収剤あるいは注射剤として投与できる。本剤は 1 個の治療剤として、あるいはほかの治療剤との混合物として投与できる。それらは単体で投与してもよいが、一般的には医薬組成物の形態で投与する。それらの製剤は、薬理的、製剤学的に許容しうる添加物を加え、常法により製造することができる。すなわち、経口剤には通常賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、可塑剤、コーティング剤などの添加物を使用することができる。経口用液剤は、水性または油性懸濁液、溶液、乳濁液、シロップ、エリキシルなどの形態であってもよく、あるいは使用前に水またはほかの適当な溶媒で調製するドライシロップとして供されてもよい。前記の液剤は、懸濁化剤、香料、希釈剤あるいは乳化剤のような通常の添加剤を含むことができる。直腸内投与する場合は座剤として投与することができる。坐剤はカカオ脂、ラウリン脂、マクロゴール、グリセロゼラチン、ウイテップゾール、ステアリン酸ナトリウムまたはそれらの混合物など、適当な物質を基剤として、必要に応じて乳化剤、懸濁化剤、保存剤などを加えることができる。注射剤は、水性あるいは用時溶解型剤形を構成しうる注射用蒸留水、生理食塩水、5%ブドウ糖溶液、プロピレングリコールなどの溶解剤ないし溶解補助剤、pH調節剤、等張化剤、安定化剤などの製剤成分が使用される。

【0128】

本発明の薬剤をヒトに投与する場合は、その投与量を患者の年齢、状態により決定するが通常成人の場合、経口剤あるいは直腸内投与では0.1～1000mg/ヒト/日程度、注射剤で0.05mg～500mg/ヒト/日程度である。これらの数値はあくまでも例示であり、投与量は患者の症状にあわせて決定されるものである。

【0129】

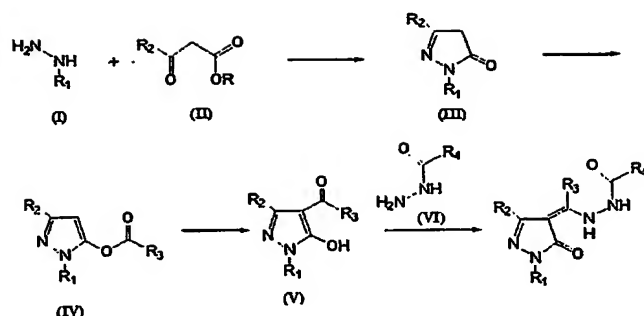
本発明を使用する場面としては、トロンボポエチンレセプター親和性及びアゴニスト活性を有する化合物を使用することにより病態の改善が期待できる場面が挙げられる。具体的には、血小板数の異常を伴う血液疾患があげられる。より詳細には巨核球による造血過程の異常に起因するヒトを含む哺乳類の疾患、とりわけ血小板減少を伴う疾患の治療や予防に有用である。このような疾患としてはたとえば、癌化学療法及びまたは癌放射線療法に伴う血小板減少、骨髄移植、手術、及び重症感染症による血小板減少、あるいは消化管出血等をあげることができるが、これらに限定されることはない。血小板減少を伴う代表的な疾患である再生不良性貧血や突発性血小板性紫斑病、骨髄異形成症候群、トロンボポエチン欠損症なども本発明の医薬適用対象である。また、本発明は末梢血幹細胞放出促進剤、巨核球性白血病細胞の分化誘導剤、血小板ドナーの血小板増加剤などとして使用することもできる。またこの他、血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖により、血管新生療法に用いたり、動脈硬化症、心筋梗塞、不安定狭心症、末梢動脈閉塞症などを予防・治療する場面が想定されるが、これらに限定されることはない。

【0130】

式(1)又は式(2)で表されるピラズロン化合物は、以下の製造法により製造することができる。

【0131】

【化7】



【0132】

ピラズロン(III)は公知の方法により合成できる (Syn. Comm 20(20), 3213(1990)、Chem Ber 59, 320(1926)、Monatsh. Chem 89, 30(1958)など)。例えばβ-ケトエステル類(II)にヒドラジン類($R^1\text{NHNH}_2$ (I)やその塩)を酢酸中で還流することにより反応させることで得ることができる。これらをアシルハライド($R^3\text{COCl}$)や酸無水物($(R^3\text{CO})_2\text{O}$)によりアシル化し(IV)とし、次いでジオキサン中炭酸カリウム存在下加熱することなどによりフリース転移することで4-アシル-5-ヒドロキシピラゾール類(V)を得ることができる。これらと安息香酸ヒドラジド類($R^4\text{CONHNH}_2$ (VI)やその塩)を溶媒中で加熱攪拌することにより目的物を得ることができる。本発明化合物は結晶性がよいので通常は再結晶や溶媒による洗浄により高純度のものがえられるが、必要に応じては、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、高速液体クロマトグラフィー-質量分析(LC-MS)などにより精製することが可能である。

【0133】

【実施例】

以下に実施例を示し本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0134】

合成例に記載の化合物番号は第1表に相応するものである。

【0135】

なお以下高速液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS) の保持時間の測定条件はすべて次の通り。

【0136】

カラム: Waters XTerra MSC18 4.6×50mm

溶離液: H₂O:CH₃CN=85:15→15:85

【0137】

又、参考合成例の化合物は、WO 01/34585の実施例2-5 (12-14ページ) に記載の方法に準じて合成した。

【0138】

合成例1

2, 4-ジヒドロキシ安息香酸 N'-(1-(3-メチル-5-オキソ-1-(4-ヨードフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド (化合物253) の合成

1-(5-ヒドロキシ-1-(4-ヨードフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エタノン1.03g(3mmol)と2, 4-ジヒドロキシ安息香酸ヒドラジド 505mg(3mmol)をDMSO50mlに溶解し85℃で9時間攪拌加熱した。冷却後溶媒留去した粗物をクロロホルム/エーテルより再結晶することにより目的物を淡褐色の固形物として1.39g(収率94%)得た。

【0139】

¹H-NMR (ppm in DMSO-d₆)

δ = 2.36 (s, 3H)、2.42 (s, 3H)、2.54 (s, 3H)、6.36 (t, 1H, J=2Hz)、6.40 (d, 1H, J=2Hz)、7.68-7.76 (m, 3H)、7.86 (d, 2H, J=9Hz)

LC/MS

M⁺ = 492.27 (2.88min)

【0140】

合成例2

3, 5-ジヒドロキシ安息香酸 N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-

エチル) -ヒドラジド (化合物 66) の合成

1 - (1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -エタノン と 3, 5-ジヒドロキシ安息香酸ヒドラジドとから、合成例 1 と同様の方法により目的物を黄色の固形物として 40.1 mg (収率 40%) 得た。

【0141】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 1.29 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 7.41 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 9.65 (s, 2H), 11.08 (s, 1H).

LC/MS

M^+ = 422 (2.19 min).

【0142】

合成例 3

3, 5-ジヒドロキシ安息香酸 N' - (1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン) -エチル) -ヒドラジド (化合物 129) の合成

1 - (1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -エタノン と 3, 5-ジヒドロキシ安息香酸ヒドラジドとから、合成例 1 と同様の方法により目的物を淡赤色の固形物として 57.0 mg (収率 73%) 得た。

【0143】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 2.21 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.70 (dd, 1H, J = 1.9, 8.3 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 9.66 (s, 2H), 11.09 (s, 1H).

LC/MS

M^+ = 394 (1.82 min).

【0144】

合成例 4

4-メトキシカルボニル安息香酸 N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド (化合物 118) の合成

1) 4-メトキシカルボニルベンズヒドラジドの合成

テレフタル酸モノメチルとテトラメチルフルオロホルムアミジニウム ヘキサフルオロホスフェイトから文献既知の方法 (Synthetic Communications, 28(7), 1223-1231, (1998).) により調製し、無色の固形物として 1.36 g (収率 70%) 得た。

【0145】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

$\delta = 3.86$ (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 7.93 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 8.02 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 9.96 (bs, 1H).

【0146】

2) 4-メトキシカルボニル安息香酸 N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドの合成

1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エタノン 30.5 mg (0.11 mmol) と 4-メトキシカルボニルベンズヒドラジド 23.1 mg (0.11 mmol) を DMF 3.0 ml に溶解し 100℃ で 3 時間攪拌した。冷却後、溶媒留去した粗物を酢酸エチル/n-ヘキサンより再結晶することにより目的物を黄色の固形物として 32.9 mg (収率 66%) 得た。

【0147】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

$\delta = 1.29$ (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.41 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.89 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.05 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 8.12 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz).

LC/MS

$M^+ = 448$ (2.64 min).

【0148】

合成例 5

4-カルボキシ安息香酸 N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド (化合物 75) の合成

合成例 4 で合成した 4-メトキシカルボニル安息香酸 N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド 23.2 mg (0.05 mmol) のメタノール溶液 2.0 ml に、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 255 μ l (0.255 mmol) を室温で加え、60℃から80℃で3.5時間加熱した。室温に冷却後、1 mol/L 塩酸 255 μ l (0.255 mmol) を加えて析出した固形物をろ過することにより、目的物を淡褐色の固形物として 13.9 mg (収率 61%) 得た。

【0149】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 1.29 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 7.41 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.09 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 11.44 (s, 1H).

LC/MS

M^+ = 434 (2.38 min).

【0150】

合成例 6

4-メトキシカルボニル安息香酸 N'-(1-(1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド (化合物 181) の合成

1-(1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エタノン と 4-メトキシカルボニルベンズヒドラジド とから、合成例 4 と同様の方法により目的物を淡黄色の固形物として 53.0 mg (収率 64%) 得た。

【0151】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 2.21 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.14 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.71 (dd, 1H, J = 1.9, 8.5 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.05 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.12 (d, 2H, J = 8.5 Hz).

LC/MS

M^+ = 420 (2.34 min).

【0152】

合成例 7

4-カルボキシ安息香酸 N'-(1-(1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド (化合物 138) の合成

合成例 6 で合成した 4-メトキシカルボニル安息香酸 N'-(1-(1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドから合成例 5 と同様の方法にて、目的物を淡黄色の固形物として 21.5 mg (収率 71%) 得た。

【0153】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 2.21 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 7.14 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.70 (dd, 1H, J = 1.9, 8.3 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.10 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 11.45 (s, 1H).

LC/MS

M^+ = 406 (2.03 min).

【0154】

合成例 8

4-メトキシカルボニル安息香酸 N'-(1-(3-メチル-5-オキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド (化合物 366) の合成

1-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-エタノン と 4-メトキシカルボニルベン

ズヒドラジドとから、合成例 4 と同様の方法により目的物を黄色の固形物として 59.9 mg (収率65%) 得た。

【 0 1 5 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 2.40 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.49 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.66 (dd, 1H, J = 8.0, 8.3 Hz), 8.06 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.13 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.45 (s, 1H), 11.55 (bs, 1H), 12.47 (bs, 1H).

LC/MS

M^+ = 460.41 (2.69 min).

【 0 1 5 6 】

合成例9

4-カルボキシ安息香酸 N'-(1-(3-メチル-5-オキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド (化合物 3 2 3) の合成

合成例 8 で合成した 4-メトキシカルボニル安息香酸 N'-(1-(3-メチル-5-オキソ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドから合成例 5 と同様の方法にて、目的物を淡黄色の固形物として 26.5 mg (収率78%) 得た。

【 0 1 5 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 2.41 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 7.49 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.66 (dd, 1H, J = 8.0 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.10 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.45 (s, 1H), 11.52 (bs, 1H), 12.46 (bs, 1H).

LC/MS

M^+ = 446.38 (2.29 min).

【 0 1 5 8 】

合成例 1 0

4-メトキシカルボニル安息香酸 N'-(1-(3-メチル-5-オキソ-1-

(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド (化合物 427) の合成

1-(5-ヒドロキシ-3-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-エタノン と 4-メトキシカルボニルベンズヒドラジドとから、合成例 4 と同様の方法により目的物を黄色の固形物として 58.9 mg (収率65%) 得た。

【0159】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 2.40 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.77 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.06 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.13 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.26 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 11.56 (bs, 1H), 12.46 (bs, 1H).

LC/MS

M^+ = 460.41 (2.62 min).

【0160】

合成例 11

4-カルボキシ安息香酸 N'-(1-(3-メチル-5-オキソ-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド (化合物 384) の合成

合成例 10 で合成した 4-メトキシカルボニル安息香酸 N'-(1-(3-メチル-5-オキソ-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドから合成例 5 と同様の方法にて、目的物を淡黄色の固形物として 18.6 mg (収率68%) 得た。

【0161】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 2.40 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 7.77 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.03 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.10 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 8.23 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 11.53 (bs, 1H), 12.45 (bs, 1H).

LC/MS

M^+ = 446.38 (2.31 min).

【0162】

合成例 12

3-カルボキシ安息香酸 N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジド (化合物 74) の合成

1) 3-メトキシカルボニルベンズヒドラジドの合成

イソフタル酸モノメチルとテトラメチルフルオロホルムアミジニウム ヘキサフルオロホスフェイトから合成例 4 と同様の方法により調製し、黄色の固形物として 244.6 mg (収率 >99%) 得た。

【0163】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 3.89 (s, 3H), 4.61 (bs, 2H), 7.62 (dd, 1H, J = 8.0 Hz), 8.08 (dd, 2H, J = 1.8, 8.0 Hz), 8.42 (d, 1H, J = 1.8), 9.98 (bs, 1H).

LC/MS

M^+ = 194 (0.51 min).

【0164】

2) 3-メトキシカルボニル安息香酸 N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドの合成

1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-ヒドロキシー-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エタノン と 3-メトキシカルボニルベンズヒドラジドとから、合成例 4 と同様の方法により目的物を黄色の固形物として 64.6 mg (収率 70%) 得た。

【0165】

3) 3-カルボキシ安息香酸 N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドの合成

2) で合成した 3-メトキシカルボニル安息香酸 N'-(1-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール

－4－イリデン）－エチル）－ヒドラジドから合成例5と同様の方法にて、目的物を淡褐色の固形物として11.2 mg（収率50%）得た。

【0166】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 1.29 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 7.42 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.70 (dd, 1H, J = 7.8 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.16 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 8.51 (s, 1H), 11.46 (bs, 1H).

LC/MS

M^+ = 434.49 (2.37 min).

【0167】

合成例13

3－カルボキシ安息香酸 N'－（1－（1－（3，4－ジメチルフェニル）－3－メチル－5－オキソ－1，5－ジヒドロピラゾール－4－イリデン）－エチル）－ヒドラジド（化合物137）の合成

1) 3－メトキシカルボニル安息香酸 N'－（1－（1－（3，4－ジメチルフェニル）－3－メチル－5－オキソ－1，5－ジヒドロピラゾール－4－イリデン）－エチル）－ヒドラジドの合成

1－（1－（3，4－ジメチルフェニル）－5－ヒドロキシ－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－エタノン と 3－メトキシカルボニルベンズヒドラジドとから、合成例4と同様の方法により目的物を淡黄色の固形物として27.4 mg（収率35%）得た。

【0168】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 2.21 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.14 (d, 1H J = 8.3 Hz), 7.70－7.77 (m, 3H), 8.20 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 8.51 (s, 1H), 11.49 (s, 1H).

【0169】

2) 3－カルボキシ安息香酸 N'－（1－（1－（3，4－ジメチルフェニル）－3－メチル－5－オキソ－1，5－ジヒドロピラゾール－4－イリデン）－エ

チル) -ヒドラジドの合成

1) で合成した 3-メトキシカルボニル安息香酸 N'-(1-(1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン)-エチル)-ヒドラジドから合成例 5 と同様の方法にて、目的物を淡黄色の固形物として 17.2 mg (収率 68%) 得た。

【0170】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO-d_6)

$\delta = 2.21$ (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 7.14 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), $7.68-7.77$ (m, 3H), $8.15-8.20$ (m, 2H), 8.19 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 8.50 (s, 1H).

LC/MS

$\text{M}^+ = 406.43$ (2.03 min).

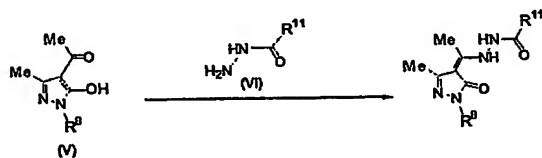
【0171】

合成例 14 ~ 92

合成例 1 に準じて以下の方法で合成した化合物の構造式、収率、形状、及び LC/MS による観測分子量を第 2 表に示す。

【0172】

【化 8】



【0173】

ピラゾール誘導体 (V) と安息香酸ヒドラジド (VI) を 1 対 1 のモル比で DMF、EtOH、DMSO などの溶媒に溶解し $80-100^\circ\text{C}$ で加熱攪拌した。溶媒除去後得られた粗物をクロロホルムに溶解し貧溶媒を加え再結晶することによりあるいはクロロホルムで洗浄することにより目的物を得た。

【0174】

【表 19】

第2表

合成 化合物						
例No.	番号	R ⁸	R ¹¹	収率	形状	分子量
14	9	Ph	3-NO ₂ -Ph	37.6%	黄色固体	379.38
15	69	4-t-Bu-Ph	3-NO ₂ -Ph	58.1%	淡褐色固体	435.48
16	1	Ph	2-OH-Ph	24.7%	淡黄色固体	350.38
17	3	Ph	4-OH-Ph	65.1%	淡桃色固体	350.38
18	58	Ph	3-OH-2-Naphthyl	59.2%	淡黄色固体	400.44
19	5	Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	41.1%	淡黄色固体	366.38
20	4	Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	43.9%	淡褐色固体	366.38
21	59	Ph	2-NO ₂ -Ph	67.5%	黄色固体	379.38
22	60	Ph	4-NO ₂ -Ph	53.4%	黄色固体	379.38
23	61	4-t-Bu-Ph	2-OH-Ph	29.4%	淡黄色固体	406.48
24	63	4-t-Bu-Ph	4-OH-Ph	24.1%	淡褐色固体	406.48
25	119	4-t-Bu-Ph	3-OH-2-Naphthyl	11.0%	黄色固体	456.54
26	65	4-t-Bu-Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	27.5%	淡黄色固体	422.48
27	64	4-t-Bu-Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	40.2%	褐色固体	422.48
28	120	4-t-Bu-Ph	2-NO ₂ -Ph	51.4%	淡黄色固体	435.48
29	121	4-t-Bu-Ph	4-NO ₂ -Ph	49.9%	黄色固体	435.48
30	370	4-CF ₃ -Ph	2-OH-Ph	48.5%	黄色固体	418.37
31	372	4-CF ₃ -Ph	4-OH-Ph	60.0%	桃色固体	418.37
32	428	4-CF ₃ -Ph	3-OH-2-Naphthyl	8.2%	淡黄色固体	468.43
33	374	4-CF ₃ -Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	3.1%	褐色固体	434.37
34	373	4-CF ₃ -Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	73.2%	淡桃色固体	434.37
35	429	4-CF ₃ -Ph	2-NO ₂ -Ph	68.8%	淡桃色固体	447.37
36	378	4-CF ₃ -Ph	3-NO ₂ -Ph	64.2%	淡黄色固体	447.37
37	430	4-CF ₃ -Ph	4-NO ₂ -Ph	60.1%	淡黄色固体	447.37

38	249	4-I-Ph	2-OH-Ph	22.9%	黄色固体	476.27
39	251	4-I-Ph	4-OH-Ph	36.6%	淡褐色固体	476.27
40	306	4-I-Ph	3-OH-2-Naphthyl	46.5%	黄色固体	526.33
41	252	4-I-Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	52.5%	淡桃色固体	492.27
42	307	4-I-Ph	2-NO ₂ -Ph	43.3%	淡桃色固体	505.27
43	257	4-I-Ph	3-NO ₂ -Ph	51.4%	黄色固体	505.27
44	308	4-I-Ph	4-NO ₂ -Ph	27.6%	黄色固体	505.27
45	309	3-CF ₃ -Ph	2-OH-Ph	69.4%	淡黄色固体	418.37
46	311	3-CF ₃ -Ph	4-OH-Ph	25.7%	淡褐色固体	418.37
47	367	3-CF ₃ -Ph	3-OH-2-Naphthyl	54.3%	淡黄色固体	468.43
48	313	3-CF ₃ -Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	13.2%	淡褐色固体	434.37
49	312	3-CF ₃ -Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	57.3%	淡桃色固体	434.37
50	368	3-CF ₃ -Ph	2-NO ₂ -Ph	53.9%	桃色固体	447.37
51	317	3-CF ₃ -Ph	3-NO ₂ -Ph	57.4%	淡黄色固体	447.37
52	369	3-CF ₃ -Ph	4-NO ₂ -Ph	32.2%	淡黄色固体	447.37
53	124	3,4-Me ₂ -Ph	2-OH-Ph	52.2%	淡黄色固体	378.43
54	126	3,4-Me ₂ -Ph	4-OH-Ph	66.2%	淡桃色固体	378.43
55	182	3,4-Me ₂ -Ph	3-OH-2-Naphthyl	65.9%	淡黄色固体	428.49
56	128	3,4-Me ₂ -Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	43.0%	淡黄色固体	394.43
57	127	3,4-Me ₂ -Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	40.4%	淡黄色固体	394.43
58	183	3,4-Me ₂ -Ph	2-NO ₂ -Ph	67.9%	淡黄色固体	407.43
59	132	3,4-Me ₂ -Ph	3-NO ₂ -Ph	50.8%	淡黄色固体	407.43
60	184	3,4-Me ₂ -Ph	4-NO ₂ -Ph	67.1%	淡褐色固体	407.43
61	187	3,4-Cl ₂ -Ph	2-OH-Ph	45.6%	淡黄色固体	419.27
62	189	3,4-Cl ₂ -Ph	4-OH-Ph	63.7%	淡黄色固体	419.27
63	244	3,4-Cl ₂ -Ph	3-OH-2-Naphthyl	51.1%	淡褐色固体	469.33
64	191	3,4-Cl ₂ -Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	17.0%	淡黄色固体	435.27
65	190	3,4-Cl ₂ -Ph	3,4-(OH) ₂ -Ph	66.1%	淡桃色固体	435.27
66	245	3,4-Cl ₂ -Ph	2-NO ₂ -Ph	67.4%	淡黄色固体	448.27

67	195	3,4-Cl ₂ -Ph	3-NO ₂ -Ph	64.5%	淡黄色固体	448.27
68	246	3,4-Cl ₂ -Ph	4-NO ₂ -Ph	51.1%	褐色固体	448.27
69	72	4-t-Bu-Ph	4-NH ₂ -Ph	74.8%	淡褐色固体	405.53
70	71	4-t-Bu-Ph	3-NH ₂ -Ph	48.7%	淡褐色固体	405.53
71	122	4-t-Bu-Ph	4-CF ₃ -Ph	69.1%	淡黄色固体	458.49
72	123	4-t-Bu-Ph	4-t-Bu-Ph	77.9%	桃色固体	446.63
73	135	3,4-Me ₂ -Ph	4-NH ₂ -Ph	92.7%	赤色固体	377.48
74	134	3,4-Me ₂ -Ph	3-NH ₂ -Ph	61.1%	淡橙色固体	377.48
75	185	3,4-Me ₂ -Ph	4-CF ₃ -Ph	67.7%	淡肌色固体	430.44
76	186	3,4-Me ₂ -Ph	4-t-Bu-Ph	66.8%	淡桃色固体	418.58
77	198	3,4-Cl ₂ -Ph	4-NH ₂ -Ph	51.2%	橙色固体	418.32
78	197	3,4-Cl ₂ -Ph	3-NH ₂ -Ph	69.7%	桃色固体	418.32
79	247	3,4-Cl ₂ -Ph	4-CF ₃ -Ph	69.6%	淡橙色固体	471.28
80	248	3,4-Cl ₂ -Ph	4-t-Bu-Ph	79.8%	淡桃色固体	459.42
81	62	4-t-Bu-Ph	3-OH-Ph	72.3%	淡黄色固体	406.53
82	125	3,4-Me ₂ -Ph	3-OH-Ph	42.0%	淡桃色固体	378.48
83	188	3,4-Cl ₂ -Ph	3-OH-Ph	89.0%	桃色固体	419.32
84	944	3-NO ₂ -Ph	3-NO ₂ -Ph	58%	褐色固体	424.57
85	947	2-Py	3-NO ₂ -Ph	63%	淡橙色固体	380.36
86	945	3-NO ₂ -Ph	2,4-(OH) ₂ -Ph	43%	褐色固体	411.37
87	948	2-Py	2,4-(OH) ₂ -Ph	66%	淡黄色固体	367.36
88	946	3-NO ₂ -Ph	4-t-Bu-Ph	25%	褐色固体	435.48
89	319	3-CF ₃ -Ph	3-NH ₂ -Ph	74%	淡褐色固体	417.38
90	320	3-CF ₃ -Ph	4-NH ₂ -Ph	82%	肌色固体	417.38
91	380	4-CF ₃ -Ph	3-NH ₂ -Ph	69%	褐色固体	417.38
92	381	4-CF ₃ -Ph	4-NH ₂ -Ph	72%	淡桃色固体	417.38

【0175】

合成例 93

2, 4-ジヒドロキシ安息香酸 N'-[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン-メチル]-ヒドラジド (化合物2024) の合成

1) 1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの合成

1-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-メチル-3-ピラゾリン-5-オン 1.86 g (9.16 mmol) を乾燥ジメチルホルムアミド 3.6 ml に溶解し、氷冷下オキシ塩化リン 1.02 ml (11.0 mmol) を 20 度以下でゆっくり添加した。添加終了後、100℃で2時間加熱し、その後室温まで冷却した後に氷水 30 ml に注いだ。この際、水 10 ml とジメチルホルムアミド 10 ml を使って洗浄した。混合溶液を 18 時間攪拌し析出した固形物をろ過後、水 20 ml で洗浄後、乾燥したところ表記の目的物を 1.03 g (収率 49%) で淡褐色固形物として得た。

【0176】

¹H-NMR (ppm in 重クロロホルム)

δ = 2.29 (s, 3H)、2.32 (s, 3H)、2.43 (s, 3H)、7.20 (d, 1H, J=8Hz)、7.48 (dd, 1H, J=8Hz, 2Hz)、7.54 (d, 1H, J=2Hz)、9.60 (s, 1H)

【0177】

2) 2, 4-ジヒドロキシ安息香酸 N'-[1-(3, 4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1, 5-ジヒドロピラゾール-4-イリデン-メチル]-ヒドラジドの合成

1) で合成した 1-(3, 4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 46 mg (0.2 mmol) と 2, 4-ジヒドロキシ安息香酸ヒドラジド 34 mg (0.20 mmol) をエタノール 1 ml 中で室温 96 時間攪拌した。析出した固形物を濾過し、エタノール 1 ml、エーテル 1 ml、メタノール 1 ml で順次洗浄した所、目的物を 53 mg (収率 70%) で得た。

【0178】

LC/MS

 $M^+ = 380.40$ (2.77 min)

【0179】

参考合成例1 (WO01/34585の実施例4)

5-(4-カルボキシベンジリデン)-3-[(1-{3,4-ジメチルフェニル}-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン

1) 1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの合成

1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-3-ピラゾリン-5-オン 1.86 g (9.16 mmol) を乾燥ジメチルホルムアミド 3.6 ml に溶解し、氷冷下オキシ塩化リン 1.02 ml (11.0 mmol) を 20 度以下でゆっくり添加した。添加終了後、100℃で2時間加熱し、その後室温まで冷却した後に氷水 30 ml に注いだ。この際、水 10 ml とジメチルホルムアミド 10 ml を使って洗浄した。混合溶液を18時間攪拌し析出した固形物をろ過後、水 20 ml で洗浄後、乾燥したところ表記の目的物を 1.03 g (収率 49%) で淡褐色固形物として得た。

【0180】

 $^1\text{H-NMR}$ (ppm in 重クロロホルム)

$\delta = 2.29$ (s, 3H)、 2.32 (s, 3H)、 2.43 (s, 3H)、 7.20 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)、 7.48 (dd, 1H, $J=8\text{Hz}$, 2Hz)、 7.54 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$)、 9.60 (s, 1H)

【0181】

2) 5-(4-カルボキシベンジリデン)-3-[(1-{3,4-ジメチルフェニル}-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソチアゾリジン-4-オンの合成

1) で合成した 1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 230 mg (1 mmol) と 3-アミノロダニン 148 mg (1 mmol) をエタノール 10 ml に加えて 96 時間室温で

攪拌した。生じた固形物をろ過し、エタノール及びエーテルで洗浄後、乾燥したところ、イミンを粗物として 332 mg 得た。

得られたイミン 160 mg (0.444 mmol)、ピペリジン 4 mg、4-ホルミル安息香酸 66 mg、安息香酸 6 mg とトルエン 20 ml の混合溶液をモレキュラシーブス入りのディーンスターク管を装着した反応容器で 7 時間加熱還流した。冷却後、析出した固形物をろ過しトルエン 3 ml 及びエーテル 3 ml で洗浄することで黄色固形物を 23.3 mg 得た。これをメタノール及びクロロホルムの混合液で洗浄することで目的物を 16.5 mg 得た (収率 7.5%)。

【0182】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

$\delta = 2.10 - 2.40$ (s $\times 3$, 9H)、7.18 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)、7.63 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)、7.67 (s, 1H)、7.84 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$)、8.03 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$)、8.10 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$)、8.20 (s, 1H)

LC/MS

$M^+ = 493.0$ (3.33 min)

【0183】

参考合成例 2 (WO 01/34585 の実施例 5)

5-(3-カルボキシベンジリデン)-3-[(1-{3,4-ジメチルフェニル}-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソチアゾリジン-4-オン

参考合成例 1 の 2) で合成して得られたイミン 160 mg (0.444 mmol)、ピペリジン 4 mg、3-ホルミル安息香酸 66 mg、安息香酸 6 mg とトルエン 20 ml の混合溶液をモレキュラシーブス入りのディーンスターク管を装着した反応容器で 7 時間加熱還流した。冷却後、析出した固形物をろ過しトルエン 3 ml 及びエーテル 3 ml で洗浄することで黄色固形物を 38.5 mg (収率 18%) 得た。

【0184】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 2.00–2.30 (s×3、9H)、7.18 (d、1H、J=8Hz)、7.64 (d、1H、J=8Hz)、7.68 (s、1H)、7.73 (t、1H、J=8Hz)、7.97 (d、2H、J=8Hz)、8.06 (s、1H)、8.08 (d、1H、J=8Hz)、8.23 (d、2H、J=8Hz)

LC/MS

M^+ = 493.0 (3.32 min)

【0185】

参考合成例3 (WO01/34585の実施例2)

3-(3-カルボキシフェニル)-1-[(1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン

1) 1-アミノ-3-(3-カルボキシフェニル)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オンの合成

3-イソチオシアネート安息香酸179mg (1mmol)とジイソプロピルエチルアミン523 μ l (3mmol)を8mlのジクロロメタンに加え攪拌し、これにヒドラジノ酢酸エチルエステル塩酸塩155mg (1mmol)を加えて96時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮後、酢酸エチルと30%酢酸で分液した。水層を酢酸エチルで再抽出し有機層をあわせて、水、ついで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して得られた固形物を酢酸エチル：メタノール：酢酸=190：10：0.8の混合溶液を加えて、得られた不溶物を乾燥したところ目的物を55.7mg (収率22%)得た。

【0186】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 4.44 (s、2H)、5.46 (s、2H)、7.57 (dd、1H、J=8Hz, J=1.5Hz)、7.63 (t、1H、J=8Hz)、7.90 (s、1H)、7.99 (d、1H、J=8Hz)

LC/MS

M^+ = 251.30 (0.59 min).

【0187】

2) 3-(3-カルボキシフェニル)-1-[(1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソイミダゾリジン-4-オンの合成

上記1)で合成した1-アミノ-3-(3-カルボキシフェニル)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン 50 mg (0.2 mmol) と参考合成例1の1)で合成した1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 55 mg (0.22 mmol) をエタノール 10 ml 及びメタノール 5 ml の混合液に加えて96時間室温撹拌した。生成した不溶物をろ過することで目的物を黄色固形物として73 mg (収率72%)で得た。

【0188】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

$\delta = 2.24$ (s, 3H)、 2.27 (s, 3H)、 2.38 (s, 3H)、 4.74 (s, 2H)、 7.21 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)、 $7.40-7.80$ (m, 4H)、 7.95 (s, 1H)、 8.02 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$)、 8.14 (s, 1H)

LC/MS

$M^+ = 463.51$ (2.77 min).

【0189】

参考合成例4 (WO 01/34585の実施例3)

3-(4-カルボキシフェニル)-1-[(1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン

1) 1-アミノ-3-(4-カルボキシフェニル)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オンの合成

4-イソチオシアネート安息香酸 179 mg (1 mmol) とジイソプロピルエチルアミン 523 μl (3 mmol) を 8 ml のジクロロメタンに加え撹拌し、これにヒドラジノ酢酸エチルエステル塩酸塩 155 mg (1 mmol) を加えて96時間室温で撹拌した。溶媒を濃縮後、酢酸エチルと30%酢酸で分液した。水層を酢酸エチルで再抽出し有機層をあわせて、水、ついで飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し

硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮して得られた固形物を酢酸エチル：メタノール：酢酸＝190：10：0.8の混合溶液を加えて、得られた不溶物を乾燥したところ目的物を132mg（収率53%）得た。

【0190】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 4.46 (s, 2H)、5.47 (s, 2H)、7.46 (d, 2H, J =8Hz)、8.04 (d, 2H, J =8Hz)

LC/MS

M^+ = 251.26 (0.95 min).

【0191】

2) 3-(4-カルボキシフェニル)-1-[(1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチレン)アミノ]-2-チオキソイミダゾリジン-4-オンの合成

上記1)で合成した1-アミノ-3-(4-カルボキシフェニル)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン50mg (0.2mmol)と参考合成例1の1)で合成した1-(3,4-ジメチルフェニル)-5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド55mg (0.22mmol)をエタノール10ml及びメタノール5mlの混合液に加えて96時間室温撹拌した。生成した不溶物をろ過することで目的物を黄色固形物として87mg（収率85%）で得た。

【0192】

$^1\text{H-NMR}$ (ppm in DMSO- d_6)

δ = 2.24 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)、2.50 (s, 3H)、4.75 (s, 2H)、7.21 (d, 1H, J =8Hz)、7.40-7.70 (m, 4H)、8.08 (d, 2H, J =8.8Hz)、8.14 (br s, 1H)

LC/MS

M^+ = 463.51 (2.76 min).

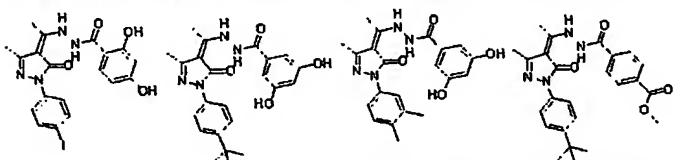
【0193】

以下に合成例化合物の構造式を示す。

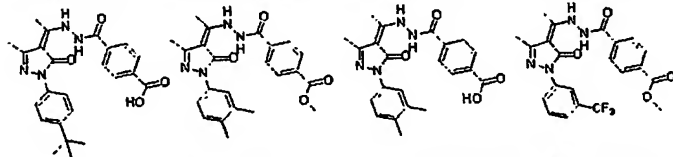
【0194】

【化9】

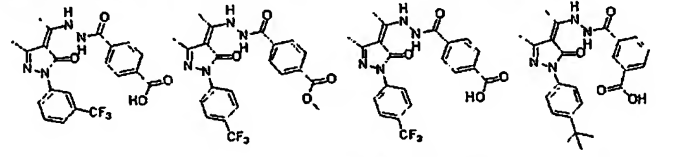
合成例1(化合物253) 合成例2(化合物66) 合成例3(化合物139) 合成例4(化合物118)



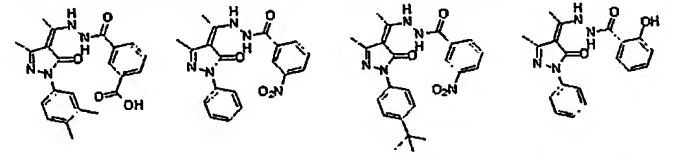
合成例5(化合物75) 合成例6(化合物181) 合成例7(化合物138) 合成例8(化合物366)



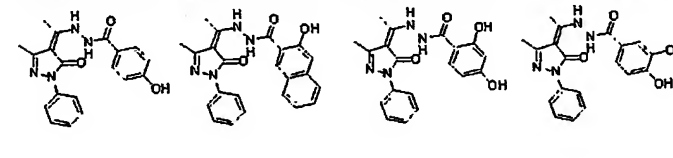
合成例9(化合物323) 合成例10(化合物427) 合成例11(化合物384) 合成例12(化合物74)



合成例13(化合物137) 合成例14(化合物9) 合成例15(化合物69) 合成例16(化合物1)

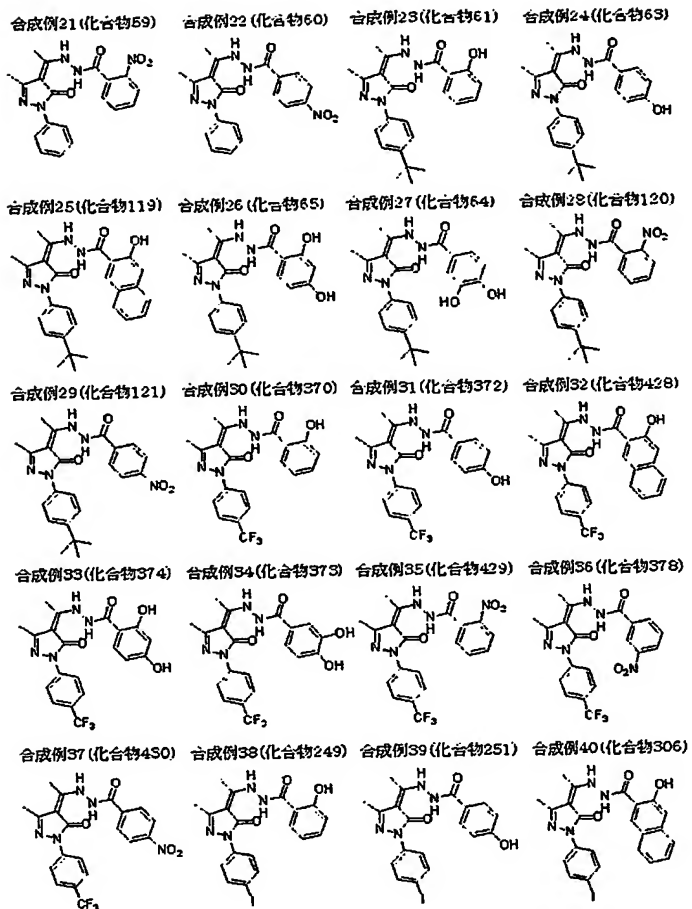


合成例17(化合物3) 合成例18(化合物58) 合成例19(化合物5) 合成例20(化合物4)



【0195】

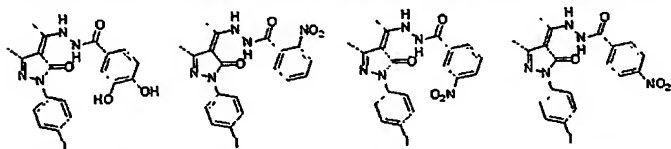
【化10】



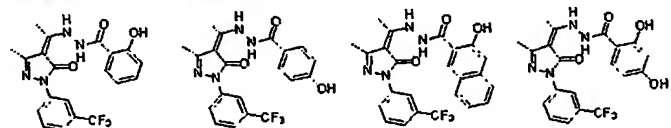
【0196】

【化 11】

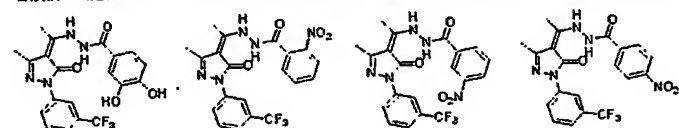
合成例41(化合物252) 合成例42(化合物307) 合成例43(化合物257) 合成例44(化合物308)



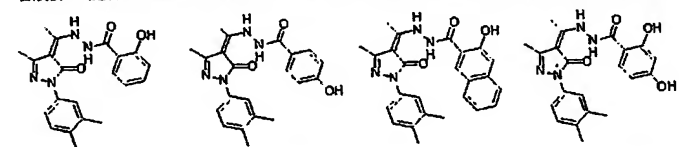
合成例45(化合物303) 合成例46(化合物311) 合成例47(化合物367) 合成例48(化合物313)



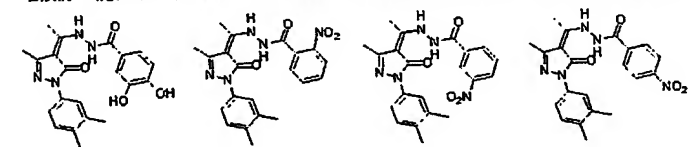
合成例49(化合物312) 合成例50(化合物368) 合成例51(化合物317) 合成例52(化合物369)



合成例53(化合物124) 合成例54(化合物126) 合成例55(化合物182) 合成例56(化合物128)



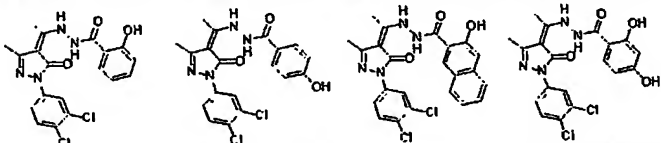
合成例57(化合物127) 合成例58(化合物183) 合成例59(化合物132) 合成例60(化合物184)



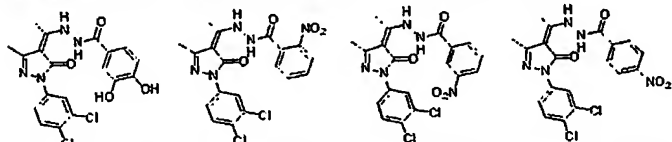
【0197】

【化12】

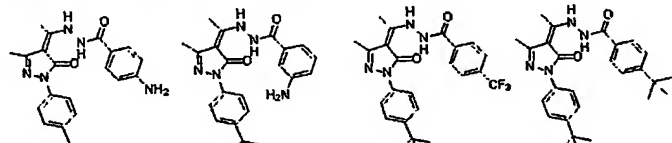
合成例61(化合物187) 合成例62(化合物189) 合成例63(化合物244) 合成例64(化合物191)



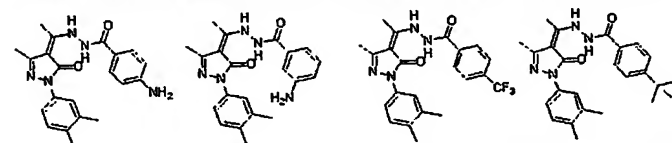
合成例65(化合物190) 合成例66(化合物245) 合成例67(化合物195) 合成例68(化合物246)



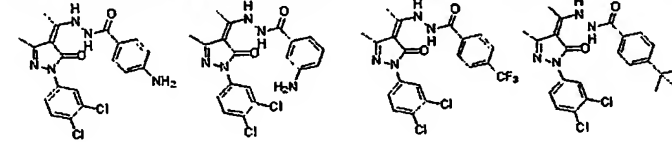
合成例69(化合物72) 合成例70(化合物71) 合成例71(化合物122) 合成例72(化合物123)



合成例73(化合物135) 合成例74(化合物134) 合成例75(化合物185) 合成例76(化合物186)



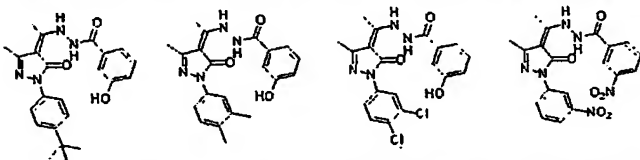
合成例77(化合物198) 合成例78(化合物197) 合成例79(化合物247) 合成例80(化合物248)



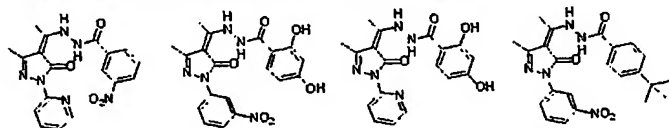
【0198】

【化 13】

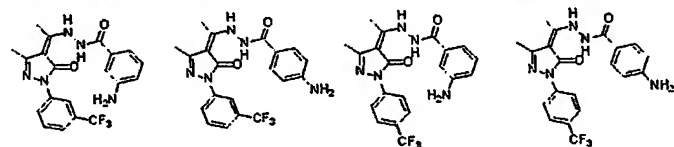
合成例81(化合物62) 合成例82(化合物125) 合成例83(化合物168) 合成例84(化合物944)



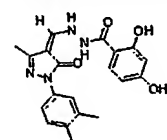
合成例85(化合物947) 合成例86(化合物945) 合成例87(化合物948) 合成例88(化合物946)



合成例89(化合物319) 合成例90(化合物320) 合成例91(化合物380) 合成例92(化合物381)



合成例93(化合物2024)



【0199】

試験例1 トロンボポエチン (TP0) 依存性細胞株の増殖促進活性

本発明化合物である合成例56の化合物(化合物128)のトロンボポエチン (TP0) レセプター応答性を、ヒト白血病細胞株UT7/EPO-m p 1を用いて測定した。

【0200】

(1) 細胞及び培養

細胞株UT7/EPO-m p 1は小松らの方法(J. Biol. Chem, 272:7259-7263 (1997))により、cytomegalovirusプロモーター制御下にてヒトトロンボポエチンレセプター(c-m p 1)発現を誘導するベクターをヒト白血病細胞株UT7/EPOに導入した安定形質転換細胞株であり、トロンボポエチンに応答して増殖反応を示す。なお、その親株であるUT7/EPO細胞はトロンボポエチンに応答性を示さない。上記2種の細胞は10%牛血清(TRACE SCIENTIFIC)を含むIMDM培地(GIBCO)中で、CO₂インキュベーター(5%CO₂、37℃)を用いて継代培養した。

【0201】

(2) MTT法による細胞増殖の測定

上記継代培養細胞をPBSで2回洗浄後、細胞濃度が 6×10^4 個/mlとなるように10%牛血清を含むIMDM培地に懸濁し、この懸濁液 $100 \mu\text{l}$ を組織培養用96穴プレート (CORNING) に移した。さらに、別途DMSO中に溶解した合成例56の化合物(化合物128)を10%牛血清を含むIMDM培地にて100倍希釈した後、上記細胞懸濁液に $20 \mu\text{l}$ ずつ添加した。引き続き、本細胞懸濁液をCO₂インキュベーター (5%CO₂、37℃) 中にて4日間培養した。細胞増殖はモスマンらの方法 (J. Immunological Methods, 65:55-63 (1983)) に準じて測定した。すなわち、各穴に $10 \mu\text{l}$ の5mg/ml MTT試薬 (SIGMA) を添加し、37℃にて4時間加温した。生成したホルマゼン色素を各穴当たり $150 \mu\text{l}$ のイソプロパノール/0.1N-HCl溶液にて溶解した後、96穴マイクロプレートリーダー (BIO-RAD、M450) を用いて550nmの吸光度を測定した。UT7/EPO-mpl細胞を用いた時の結果を図1に示した。また、トロンボポエチンレセプターが発現していないUT7/EPO細胞を用いた時の結果を図2に示した。

【0202】

試験例2 トロンボポエチンレセプターシグナル伝達活性

本発明化合物である合成例56の化合物(化合物128)のトロンボポエチンレセプターシグナル伝達活性を、小松らの方法 (Blood, 87:4552-4560 (1996)) に準じて測定した。ヒト白血病細胞株UT7/EPO-mplをPBSで3回洗浄後、細胞濃度が 9×10^5 個/mlとなるように10%牛血清 (TRACE SCIENTIFIC) を含むIMDM培地 (GIBCO) に懸濁し、CO₂インキュベーター (5%CO₂、37℃) 中にて18時間培養した。本細胞懸濁液2ml (7×10^6 個/ml) に終濃度30ng/mlのトロンボポエチンあるいは別途DMSO中に溶解した終濃度 $1 \mu\text{g/ml}$ の合成例56の化合物(化合物128)を添加し、37℃にて1~15分加温した後、細胞を1.4mlのTNEバッファー [20mM Tris-HCl (pH7.4), 150mM NaCl, 1mM EDTA, 1% Triton X-100, 1mM PMSF, 1mM Na₃VO₄, 1/400希釈 Protease inhibitor cocktail (SIGMA)] にて溶解した。溶解液を遠心後、上

清を各種シグナル伝達に参与する蛋白質に対する抗体〔anti-STAT3 (SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY)、anti-STAT5A (UPSTATE BIOTECHNOLOGY)〕及びプロテインG セファロース (PHARMACIA) を用いて免疫沈降した。引き続き蛋白質をサンプル バッファーにて変性し、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動 (7.5%) にて 分離した。これを100V、1時間の条件にてPVDF膜 (ATTO、0.2 μ m) に転 写し、アルカリフォスファターゼを標識した抗リン酸化チロシン抗体 (RC20、 TRANSDUCTION LABORATORIES) を用いてチロシンリン酸化された蛋白質を検出し た。発色には150 μ g/mlのNBT (BIO-RAD) 及び300 μ g/mlのBCIP (BIO-RAD) を用いた。その結果を第3表に示す。

【0203】

【表20】

第3表

	DMSO	合成例56の化合物	トロンボポエチン
STAT3	—	+	+
STAT5A	—	+	+

【0204】

図1に示したように、トロンボポエチン応答性細胞株UT7/EPO-m p 1の増殖は合 成例56の化合物 (化合物128) により濃度依存的に促進された。図2に示し たように、本化合物は上記細胞の親株であるUT7/EPOの増殖には影響を及ぼさな かった。以上の結果より、本発明の合成例56の化合物 (化合物128) はトロ ンボポエチンレセプターに特異的に作用し、その活性化剤として働くことが明ら かとなった。

【0205】

第3表に示したように、本発明の合成例56の化合物 (化合物128) の刺激 によりSTAT3、STAT5Aのリン酸化が促進されることが明らかとなった。このリ ン酸化促進はトロンボポエチンによるものと同一であった。以上の結果より、本

発明化合物はトロンボポエチンと同じシグナルを伝達することによりアゴニスト活性を発現することが明らかとなった。

【0206】

試験例 3

試験例 1 の方法に従い以下の合成例化合物を試験し、10ngのTP0におけるヒト白血病細胞株UT7/EP0-m p l の増殖率を100%としたときの化合物の最大細胞増殖率 (Efficacy) 及び個々の化合物の最大細胞増殖の50%の増殖率を与える化合物濃度 (EC50) の結果を第 4 表に示す。

【0207】

【表 2 1】

第 4 表

合成例 No.	Efficacy (%)	EC50 (ng/ml)
1	74	7.4
2	89	6.3
3	82	15
4	53	15
5	86	3.4
6	64	7.4
7	99	2.2
8	52	31
9	90	5.1
10	78	20
11	83	2.0
12	100	76
13	99	280
14	91	72

1 5	1 0 9	2 3
1 6	5 8	6 1
1 7	7 3	7 9
1 8	9 4	5 5
1 9	1 0 0	1 4
2 0	9 1	3 8
2 1	3 9	2 9 0
2 2	5 0	1 9 0
2 3	1 2 9	2 8
2 4	8 9	7. 2
2 5	5 4	2 0 0
2 6	7 8	2. 9
2 7	7 5	5. 6
2 8	9 9	3 7
2 9	6 7	2 3 0
3 0	1 0 6	1 9
3 1	6 3	5. 2
3 2	9 0	3 7
3 3	9 6	1. 1
3 4	9 9	5. 2
3 5	9 9	3 4
3 6	9 7	5 9
3 7	6 3	1 4 0
3 8	9 3	3 6
3 9	9 7	2 8
4 0	3 7	2 5 0
4 1	1 1 5	3 2
4 2	7 1	2 5 0
4 3	8 7	8 3

4 4	2 6	2 5 0
4 5	7 4	3 0
4 6	8 2	1 5
4 7	4 8	1 9 0
4 8	6 2	8. 0
4 9	6 2	9. 1
5 0	8 9	3 7
5 1	7 3	3 3
5 2	2 2	1 2 0
5 3	1 2 0	1 2
5 4	6 1	7. 5
5 5	5 3	2 2 0
5 6	9 6	1. 1
5 7	9 7	5. 9
5 8	1 1 0	3 2
5 9	8 2	2 4
6 0	6 2	1 0 0
6 1	9 1	2 9
6 2	5 7	6. 4
6 3	2 1	1 9 0
6 4	7 4	7. 7
6 5	7 0	8. 9
6 6	1 3 3	3 3
6 7	8 0	3 3
6 8	2 6	2 1 0
6 9	8 9	5. 7
7 0	8 7	2 3
7 1	8 9	6 9
7 2	8 8	7 5

7 3	8 4	1 0
7 4	7 7	2 5
7 5	8 9	6 3
7 6	7 9	4 6
7 7	7 8	5. 1
7 8	6 9	1 5
7 9	8 1	1 6 0
8 0	7 1	6 4 0
8 1	8 4	7. 2
8 2	8 4	2 6
8 3	7 8	6. 1
8 4	1 0 9	1 3 0
8 6	1 0 5	2 1
8 7	7 1	6 0 0
8 8	7 0	1 3 0
8 9	6 8	3 9
9 0	7 6	2 1
9 1	8 1	2 4
9 2	8 2	5. 5
9 3	8 4	4. 3
参考合成例 1	7	—
参考合成例 2	1 2	—
参考合成例 3	7	—
参考合成例 4	6 7	1 4 0 0

【 0 2 0 8 】

試験例 4

試験例 1 の方法に従って、本発明の合成例 5 6（化合物 1 2 8）の化合物とスミスクライン ビーチャム（Smithkline Beecham Corp）より出願されている特

許の国際公開公報W001-34585号に記載の化合物（参考合成例1～4）を試験した結果を図3に示した。

【0209】

製剤例1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する

成分	式(2)で表される化合物	10mg
	乳糖	700mg
	コーンスターチ	274mg
	<u>HPC-L</u>	<u>16mg</u>
		1000mg

式(2)で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液を添加し、練合、造粒（押し出し造粒 孔径0.5～1mm）した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい（12/60メッシュ）で篩過し顆粒剤を得る。

【0210】

製剤例2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分	式(2)で表される化合物	10mg
	乳糖	79mg
	コーンスターチ	10mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1mg</u>
		100mg

式(2)で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムをV型混合機にて混合する。10倍散100mgを5号硬ゼラチンカプセルに充填する

【0211】

製剤例3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式(2)で表される化合物	15mg
	乳糖	90mg
	コーンスターチ	42mg
	<u>HPC-L</u>	<u>3mg</u>
		150mg

式(2)で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液を添加し、練合、造粒した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい(12/60メッシュ)で篩過し、整粒し、その150mgを4号硬ゼラチンカプセルに充填する。

【0212】

製剤例4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式(2)で表される化合物	10mg
	乳糖	90mg
	微結晶セルロース	30mg
	ステアリン酸マグネシウム	5mg
	<u>CMC-Na</u>	<u>15mg</u>
		150mg

式(2)で表される化合物と乳糖と微結晶セルロース、CMC-Na(カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩)を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウムを添加し、製剤用混合末を得る。本混合末を直打し150mgの錠剤を得る。

【0213】

製剤例5

静脈用製剤は次のように製造する。

式(2)で表される化合物	100mg
飽和脂肪酸グルセリド	1000ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

【0214】

【発明の効果】

本発明化合物は、トロンボポエチンレセプターに親和性及びアゴニスト作用を示すため、トロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬、特に、血小板減少症等の血小板数の異常を伴う血液疾患の病態に対する薬剤や血管内皮および内皮前駆細胞の分化増殖を促進することで治療予防できる病態に対する薬剤として用いることができ、医薬品として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明化合物(合成例56：化合物128)によるUT7/EP0-m p 1細胞の増殖に対する効果を、MTT法を用いて評価した図である。

【図2】

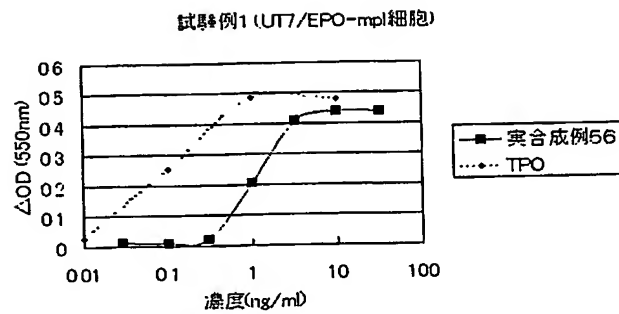
本発明化合物(合成例56：化合物128)によるUT7/EP0細胞の増殖に対する効果を、MTT法を用いて評価した図である。

【図3】

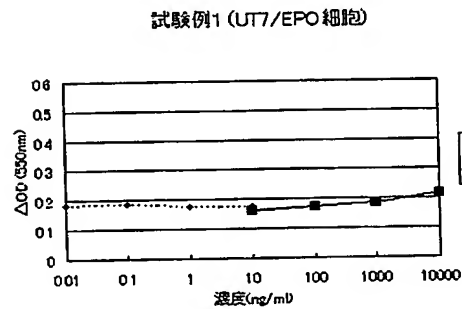
本発明化合物(合成例56：化合物128)と先行発明化合物(参考合成例1～4)によるUT7/EP0-m p 1細胞の増殖に対する効果を、MTT法を用いて評価した図である。

【書類名】 図面

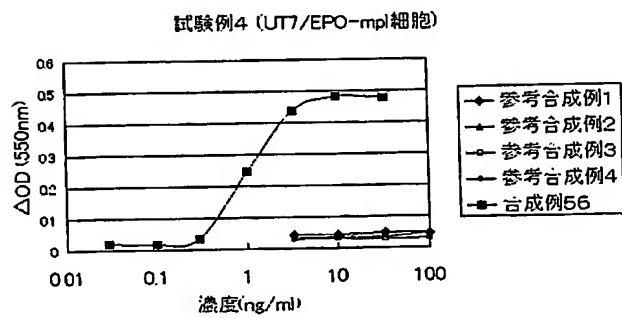
【図1】



【図2】



【図3】



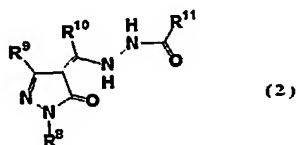
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 トロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬を提供する。

【解決手段】 式(2)

【化1】



[式中、 R^8 は C_6 -18アリール基又はピリジル基を意味し、 R^9 は、水素、 C_1 -6アルキル基、フッ素原子で置換された C_1 -3アルキル基又は C_6 -18アリール基を意味し、 R^{10} は、水素、 C_1 -6アルキル基、フッ素原子で置換された C_1 -3アルキル基、 C_6 -18アリール基又はピリジル基を意味し、 R^{11} は C_6 -18アリール基又はピリジル基を意味する。] で表されるトロンボポエチンレセプター活性化剤、該活性化剤の互変異性体、プロドラッグ若しくはその医薬的に許容され得る塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するトロンボポエチンレセプター活性化作用が有効な疾患の予防・治療・改善薬又は血小板増多剤。

【選択図】 なし

特願 2002-296468

出願人履歴情報

識別番号

[000003986]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

氏 名

日産化学工業株式会社